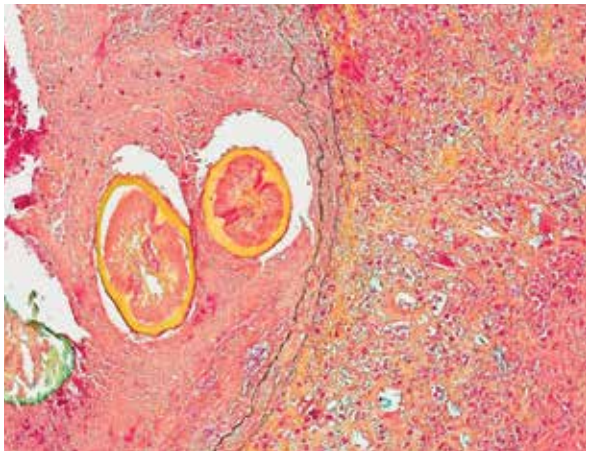
[ CHEST EDIZIONE ITALIANA | ANNO XVII | NUMERO 3 | LUGLIO-SETTEMBRE 2015 ]

# CHEST™

OFFICIAL PUBLICATION OF THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

**CHEST Edition**
**ITALY**



ORIGINAL RESEARCH

1 **COPD**
Effetto dell'utilizzo ospedaliero di un supplemento nutrizionale orale sulla durata di ricovero, costo, e riospedalizzazione a 30 giorni in pazienti Medicare con BPCO
*Julia Thornton Snider; Anupam B. Jena e Coll.*

10 **TRANSPLANTATION**
Il trapianto polmonare per l'ipersensibilità alle polmoniti
*Ryan M. Kern; Jonathan P. Singer e Coll.*

19 **ASTHMA**
Effetti del calo ponderale sulla responsività delle vie aree in adulti obesi affetti da asma. Il calo ponderale porta ad una reversibilità dell'asma?
*Smita Pakhale; Justine Baron e Coll.*

28 **BRONCHIECTASIS**
Ruolo dell'infezione virale nelle riacutizzazioni polmonari bronchiectasiche negli adulti. Uno studio prospettico
*Yong-hua Gao; Wei-jie Guan e Coll.*

CONTEMPORARY REVIEWS IN CRITICAL CARE MEDICINE

37 Ventilazione meccanica per asma severa
*James Leatherman*

CONTEMPORARY REVIEWS IN SLEEP MEDICINE

48 Trattamento chirurgico dell'OSA negli adulti
*David F. Smith; Aliza P. Cohen e Coll.*

PULMONARY, CRITICAL CARE, AND SLEEP PEARLS

59 Uomo di 52 anni con palpitazioni ed un nodulo polmonare solitario
*Arooj S. Kayani; Richard D. Sue*


Periodico trimestrale Sped. in A.P. 45% - art. 2 comma 20/B - legge 662/96 - Filiale di Milano - Aut. trib. Monza n. 1566 del 02/01/2002

# Eklira® Genuair®

aclidinio bromuro

## 24 ORE di CONTROLLO dei SINTOMI della BPCO*

AstraZeneca

Depositato presso AIFA in data 31/07/2015 IT001682 EK

* Beier J. et al. COPD. 2013; 10:511-522.

# Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

**Eklira®Genuair®**
aclidinio bromuro

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Eklira Genuair 322 microgrammi polvere per inalazione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni dose erogata (la dose che fuoriesce dal boccaglio) contiene 375 µg di bromuro di aclidinio, equivalenti a 322 µg di aclidinio, corrispondenti a una dose predeterminata di 400 µg di bromuro di aclidinio, equivalenti a 343 µg di aclidinio. Eccipiente(i) con effetti noti: ogni dose predeterminata contiene 12,6 mg di lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA
Polvere per inalazione orale. Polvere bianca o quasi bianca contenuta in un inalatore di colore bianco con un indicatore di dosi integrato e un tasto di erogazione di colore verde.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE
**4.1 Indicazioni terapeutiche.** Eklira Genuair è indicato come trattamento broncodilatatore di mantenimento per alleviare i sintomi in pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Posologia. La dose raccomandata è pari a un'inalazione di 322 µg di aclidinio due volte al giorno. Se una dose viene omessa, la dose successiva deve essere assunta il prima possibile. Tuttavia, se è quasi ora della dose successiva, la dose omessa va saltata. *Popolazione anziana.* Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). *Danno renale.* Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). *Compromissione epatica.* Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2). *Popolazione pediatrica.* Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Eklira Genuair nei bambini e negli adolescenti (al di sotto dei 18 anni di età) nell'indicazione BPCO. Modo di somministrazione. Per uso inalatorio.
I pazienti devono ricevere istruzioni su come somministrare correttamente il prodotto.

**Istruzioni per l'uso:**
**Familiarizzare con Eklira Genuair:**

Estrarre l'inalatore Genuair dal sacchetto e familiarizzare con i suoi componenti.

**Come usare Eklira Genuair**

**Riepilogo**
Per usare l'inalatore Genuair sono necessari 2 passaggi dopo aver rimosso il cappuccio:
**Passaggio 1** - Premere e **RILASCIARE** il tasto verde ed espirare completamente lontano dall'inalatore.
**Passaggio 2** - Afferrare saldamente il boccaglio con le labbra e inalare **CON FORZA** e **PROFONDAMENTE** attraverso l'inalatore.
Dopo l'inalazione, ricordare di inserire nuovamente il cappuccio protettivo.

**Fasi preliminari** • Prima del primo utilizzo, aprire il sacchetto sigillato lungo la linea ed estrarre l'inalatore Genuair. • Immediatamente prima di assumere la dose di medicinale, rimuovere il cappuccio protettivo **premendo leggermente le frecce** presenti su entrambi i lati e tirando (vedere figura 1).

FIGURA 1

- Controllare che il boccaglio non sia bloccato in alcun modo.
- Tenere l'inalatore Genuair in **orizzontale** con il boccaglio verso di sé e il tasto verde diritto **verso l'alto** (vedere figura 2).

FIGURA 2

**PASSAGGIO 1: PREMERE** fino in fondo il tasto verde e quindi **RILASCIARLO** (vedere figure 3 e 4).

**NON CONTINUARE A TENERE PREMUTO IL TASTO VERDE.**

FIGURA 3 FIGURA 4

**Fermarsi e controllare: controllare che la dose sia pronta per l'inalazione.**
- Controllare che la finestrella di controllo colorata sia diventata **verde** (vedere figura 5).
- La finestrella di controllo verde conferma che il medicinale è pronto per l'inalazione.

FIGURA 5

**SE LA FINESTRELLA DI CONTROLLO RIMANE ROSSA, PREMERE E RILASCIARE DI NUOVO IL TASTO (VEDERE PASSAGGIO 1).**

- Prima di avvicinare l'inalatore alla bocca, espirare completamente. Non espirare nell'inalatore.

**PASSAGGIO 2:** Afferrare saldamente con le labbra il boccaglio dell'inalatore Genuair e inalare **CON FORZA** e **PROFONDAMENTE** attraverso il boccaglio (vedere figura 6).

La respirazione con forza e profonda porta il medicinale nei polmoni attraverso l'inalatore.

AstraZeneca

FIGURA 6

- Durante l'inalazione si udrà un **"CLIC"**, che segnala l'uso corretto dell'inalatore Genuair.
- Continuare a inspirare anche dopo aver udito il **"CLIC"** dell'inalatore, per assicurarsi di assumere la dose completa.
- Allontanare l'inalatore Genuair dalla bocca e trattenere il respiro per un tempo confortevole, dopodiché espirare lentamente attraverso il naso.

Nota: alcuni pazienti potrebbero avvertire un lieve sapore dolciastro o amarognolo, oppure una sensazione di granulosità, in base al paziente, quando inalano il medicinale. Non assumere una dose supplementare se non si avverte alcun sapore o non si percepisce nulla dopo l'inalazione.

**Fermarsi e controllare: assicurarsi di aver inalato correttamente**

FIGURA 7

**SE LA FINESTRELLA DI CONTROLLO RIMANE VERDE, RIPETERE L'INALAZIONE CON FORZA E PROFONDAMENTE ATTRAVERSO IL BOCCAGLIO (VEDERE PASSAGGIO 2).**

- Se la finestrella non diventa **rossa**, è possibile che ci si sia dimenticati di rilasciare il tasto verde prima di inalare o che non si sia inalato correttamente. Se ciò accade, ritentare.

**Assicurarsi di aver RILASCIATO il tasto verde e inspirare CON FORZA profondamente attraverso il boccaglio.** Nota: se non fosse possibile inalare correttamente dopo vari tentativi, rivolgersi al medico. • Quando la finestrella è diventata rossa, richiudere il cappuccio protettivo premendolo nuovamente sul boccaglio (vedere figura 8).

FIGURA 8

**Quando richiedere un nuovo inalatore Genuair?**

- L'inalatore Genuair è dotato di un **indicatore di dosi** che indica approssimativamente quante dosi rimangono nell'inalatore. L'indicatore di dosi si sposta lentamente verso il basso, indicando **intervalli di 10 dosi** (60, 50, 40, 30, 20, 10, 0) (vedere figura A). Ogni inalatore Genuair eroga almeno 60 dosi.
- Quando nell'indicatore di dosi compare **una banda a strisce rosse** (vedere figura A), significa che l'inalatore è quasi vuoto ed è necessario un nuovo inalatore Genuair.

FIGURA A

Nota: se l'inalatore Genuair appare danneggiato o se è stato smarrito il cappuccio, sostituire l'inalatore. NON È NECESSARIO pulire l'inalatore Genuair. Tuttavia, se si desidera pulirlo, effettuare l'operazione passando l'esterno del boccaglio con una salvietta di carta o di stoffa asciutta. Non usare MAI acqua per pulire l'inalatore Genuair, perché potrebbe danneggiare il medicinale. **Come si sa che l'inalatore Genuair è vuoto?** • Quando a metà dell'indicatore di dosi compare 0 (zero), continuare a usare le dosi rimanenti nell'inalatore Genuair. • Quando l'ultima dose è stata preparata per l'inalazione, il tasto verde non ritorna completamente verso l'alto, ma rimane bloccato in posizione intermedia (vedere figura B). Anche se il tasto verde è bloccato, l'ultima dose può essere comunque inalata. Dopo questa dose l'inalatore Genuair non può più essere utilizzato e bisogna iniziare a usare un nuovo inalatore Genuair.

FIGURA B

4.3 Controindicazioni. Ipersensibilità al bromuro di aclidinio, all'atropina o ai suoi derivati, compresi ipratropio, oxitropio o tiotropio, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego. Asma. Eklira Genuair non deve essere usato nell'asma; non sono stati condotti studi sul bromuro di aclidinio nell'asma. Broncospasmo paradosso. Come nel caso di altre terapie inalatorie, la somministrazione di Eklira Genuair può provocare broncospasmo paradosso. In tale eventualità, interrompere il trattamento con Eklira Genuair e valutare l'uso di altri trattamenti. Deterioramento della malattia. Il bromuro di aclidinio è un broncodilatatore di mantenimento e non deve essere utilizzato per alleviare episodi acuti di broncospasmo, ossia come terapia di salvataggio. In caso di cambiamenti nell'intensità della BPCO durante la terapia con bromuro di aclidinio tali che il paziente ritiene necessari farmaci di salvataggio supplementari, effettuare una rivalutazione del paziente e del regime terapeutico del paziente. Effetti cardiovascolari. Il profilo di sicurezza cardiovascolare è caratterizzato dagli effetti anticolinergici. Eklira Genuair deve essere usato con cautela in pazienti con un infarto miocardico nei 6 mesi precedenti, angina instabile, aritmia di nuova diagnosi nei 3 mesi precedenti o ricovero nei 12 mesi precedenti a causa di insufficienza cardiaca di classe funzionale III e IV in base alla "New York Heart Association". Pazienti di questo tipo sono stati esclusi dagli studi clinici e il meccanismo di azione anticolinergico potrebbe influire su queste condizioni. Attività anticolinergica. La bocca secca, osservata con terapie anticolinergiche, può essere associata nel lungo periodo a carie dentali. A causa della sua attività anticolinergica, il bromuro di aclidinio va usato con cautela nei pazienti con iperplasia prostatica sintomatica o ostruzione del collo vescicale o con glaucoma ad angolo stretto (anche se il contatto diretto del prodotto con gli occhi è estremamente improbabile). Eccipienti. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al glucosio, deficit della lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.
4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione. La co-somministrazione del bromuro di aclidinio con altri medicinali contenenti anticolinergici non è stata studiata e non è raccomandata. Sebbene non siano stati condotti studi formali di interazione tra farmaci *in vivo*, il bromuro di aclidinio inalato è stato utilizzato in concomitanza ad altri medicinali per la BPCO, compresi broncodilatatori simpatomimetici, metilxantine e steroidi orali e per inalazione, senza evidenze cliniche di interazioni tra farmaci. Studi *in vitro* hanno indicato che alla dose terapeutica non si preveda che il bromuro di aclidinio o i suoi metaboliti provochino interazioni con farmaci substrati della P-glicoproteina (P-gp) o farmaci metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (CYP450)

e dalle esterasi (vedere paragrafo 5.2). 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento. Gravidanza. Non esistono dati relativi all'uso del bromuro di aclidinio in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità fetale solo a livelli di dose molto superiori all'esposizione al bromuro di aclidinio massima nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). Il bromuro di aclidinio deve essere usato durante la gravidanza solo se i benefici previsti superano i possibili rischi. Allattamento. Non è noto se il bromuro di aclidinio e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Dato che studi sugli animali hanno mostrato l'escrezione di piccole quantità di bromuro di aclidinio e/o dei suoi metaboliti nel latte materno, il medico deve valutare se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con bromuro di aclidinio tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia a lungo termine con bromuro di aclidinio per la donna. Fertilità. Gli studi nel ratto hanno mostrato lievi riduzioni della fertilità solo a livelli di dose molto superiori all'esposizione al bromuro di aclidinio massima nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). Si ritiene improbabile che, somministrato alla dose raccomandata, il bromuro di aclidinio abbia effetti sulla fertilità nell'uomo.
4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Il bromuro di aclidinio altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. La comparsa di cefalea, capogiri o visione offuscata dopo la somministrazione di bromuro di aclidinio (vedere paragrafo 4.8) può influenzare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.
4.8 Effetti indesiderati. Riepilogo del profilo di sicurezza. Le reazioni avverse segnalate più frequentemente con Eklira Genuair sono state cefalea (6,6%) e nasofaringite (5,5%). Tabella riassuntiva delle reazioni avverse. Le frequenze assegnate agli effetti indesiderati elencati di seguito sono basate sui tassi grezzi di incidenza delle reazioni avverse (ossia gli eventi attribuiti a Eklira Genuair) osservate con Eklira Genuair 322 µg (636 pazienti) nell'analisi aggregata di vari studi clinici randomizzati e controllati con placebo: uno di 6 mesi e due di 3 mesi. La frequenza delle reazioni avverse è definita usando la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); rara (≥1/10.000, <1/1.000); molto rara (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi | Termine preferito | Frequenza |
|---|---|---|
| Infezioni ed infestazioni | Sinusite | Comune |
| | Nasofaringite | Comune |
| Disturbi del sistema immunitario | Ipersensibilità | Rara |
| | Angioedema | Non nota |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea | Comune |
| | Capogiri | Non comune |
| Patologie dell'occhio | Visione offuscata | Non comune |
| Patologie cardiache | Tachicardia | Non comune |
| | Palpitazioni | Non comune |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Tosse | Comune |
| | Disfonia | Non comune |
| Patologie gastrointestinali | Diarrea | Comune |
| | Nausea* | Comune |
| | Bocca secca | Non comune |
| | Stomatite | Non comune |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Rash | Non comune |
| | Prurito | Non comune |
| Patologie renali e urinarie | Ritenzione urinaria | Non comune |

** L'incidenza di nausea nelle sperimentazioni cliniche era inferiore per l'aclidinio rispetto al placebo (rispettivamente, 43,9 vs 48,3 per 1000 anni-paziente)*

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. 4.9 Sovradosaggio. Dosi elevate di bromuro di aclidinio possono provocare segni e sintomi anticolinergici. Tuttavia, singole dosi inalate di una quantità massima di 6.000 µg di bromuro di aclidinio sono state somministrate a soggetti sani senza effetti avversi sistemici di tipo anticolinergico. Inoltre, non si sono riscontrati effetti avversi clinicamente rilevanti in seguito a una somministrazione due volte al giorno per sette giorni di una quantità massima di 800 µg di bromuro di aclidinio a soggetti sani. L'intossicazione acuta in seguito a ingestione accidentale del medicinale bromuro di aclidinio è poco probabile, data la sua bassa biodisponibilità orale e il meccanismo di erogazione attivato dal respiro nell'inalatore Genuair.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: anticolinergici, codice ATC: R03BB05. Il bromuro di aclidinio è un antagonista competitivo e selettivo del recettore muscarinico (noto anche come un anticolinergico), con un tempo di legame maggiore a livello dei recettori $M_3$ rispetto ai recettori $M_2$. I recettori $M_3$ mediano la contrazione del muscolo liscio delle vie respiratorie. Il bromuro di aclidinio inalato agisce localmente nei polmoni antagonizzando i recettori $M_3$ del muscolo liscio delle vie respiratorie inducendo broncodilatazione. Studi preclinici *in vitro* e *in vivo* indicano una rapida inibizione dose-dipendente e duratura della broncocostrizione indotta dall'acetilcolina da parte dell'aclidinio. Il bromuro di aclidinio viene degradato rapidamente nel plasma, il livello di effetti indesiderati anticolinergici sistemici è pertanto ridotto. Effetti farmacodinamici. Studi di efficacia clinica hanno indicato che Eklira Genuair determina miglioramenti funzionali clinicamente significativi della funzione polmonare (misurati mediante il volume espiratorio forzato in 1 secondo [FEV$_1$]) per 12 ore dopo la somministrazione mattino e sera, che sono evidenti entro 30 minuti dalla prima dose (aumenti di 124-133 ml rispetto al basale). La broncodilatazione massima è stata ottenuta entro 1-3 ore dalla somministrazione, con miglioramenti di picco medi del FEV$_1$ rispetto al basale di 227-268 ml allo stato stazionario. *Elettrofisiologia cardiaca.* Non sono stati osservati effetti sull'intervallo QT (corretto usando il metodo di Fridericia o Bazett o corretto individualmente) quando il bromuro di aclidinio (200 µg o 800 µg) è stato somministrato una volta al giorno per 3 giorni a soggetti sani in uno studio dettagliato del QT. Inoltre, non sono stati osservati effetti clinicamente significativi di Eklira Genuair sul ritmo cardiaco con monitoraggio Holter di 24 ore dopo trattamento di 3 mesi di 336 pazienti (164 dei quali hanno ricevuto Eklira Genuair 322 µg due volte al giorno). Efficacia clinica. Il programma di sviluppo clinico di Fase III di Eklira Genuair ha incluso 269 pazienti trattati con Eklira Genuair 322 µg due volte al giorno in uno studio di 6 mesi randomizzato e controllato con placebo e 190 pazienti trattati con Eklira Genuair 322 µg due volte al giorno in uno studio di 3 mesi randomizzato e controllato con placebo. L'efficacia è stata valutata mediante la misurazione della funzione polmonare e degli esiti sintomatici quali affanno, stato di salute specifico per la patologia, uso di farmaci di salvataggio e comparsa di esacerbazioni. Negli studi di sicurezza a lungo termine Eklira Genuair è stato associato a efficacia broncodilatatoria se somministrato per un periodo di trattamento di 1 anno. *Broncodilatazione.* Nello studio di 6 mesi i pazienti trattati con Eklira Genuair 322 µg due volte al giorno hanno evidenziato un miglioramento clinicamente significativo della funzione polmonare (misurata dal FEV$_1$). Effetti broncodilatatori massimi sono stati evidenti dal giorno 1 e sono stati mantenuti durante tutto il periodo di trattamento di 6 mesi. Dopo il trattamento di 6 mesi, il miglioramento medio nel FEV$_1$ mattutino pre-dose rispetto al placebo è stato di 128 ml (IC 95%=85-170; p<0,0001). Simili risultati sono stati osservati nello studio con Eklira Genuair della durata di 3 mesi. *Stato di salute specifico per la patologia e benefici sintomatici.* Eklira Genuair ha determinato miglioramenti clinicamente significativi dell'affanno, valutato utilizzando l'indice di dispnea transitoria (Transition Dyspnoea Index, [TDI]), e lo stato di salute specifico per la patologia, valutato utilizzando il Questionario respiratorio St. George (St. George's Respiratory Questionnaire, [SGRQ]). La tabella seguente illustra il sollievo dai sintomi ottenuto dopo 6 mesi di trattamento con Eklira Genuair.

| Variabile | Trattamento | | Miglioramento rispetto al placebo | Valore p |
|---|---|---|---|---|
| | Eklira Genuair | Placebo | | |
| **TDI** | | | | |
| Percentuale di pazienti che hanno ottenuto MCID[a] | 56,9 | 45,5 | Aumento della probabilità di 1,68 volte[c] | 0,004 |
| Variazione media rispetto al basale | 1,9 | 0,9 | 1,0 unità | <0,001 |
| **SGRQ** | | | | |
| Percentuale di pazienti che hanno ottenuto MCID[b] | 57,3 | 41,0 | Aumento della probabilità di 1,87 volte[c] | <0,001 |
| Variazione media rispetto al basale | –7,4 | –2,8 | –4,6 unità | <0,0001 |

[a] Minima differenza clinicamente importante (Minimum Clinically Important Difference, MCID) corrispondente a una variazione del TDI di almeno 1 unità.
[b] MCID corrispondente a una variazione del SGRQ di almeno - 4 unità.
[c] Odds ratio, aumento della probabilità di ottenere la MCID rispetto al placebo.

I pazienti trattati con Eklira Genuair hanno avuto bisogno di una quantità inferiore del farmaco di salvataggio rispetto ai pazienti trattati con placebo (una riduzione di 0,95 spruzzi al giorno a 6 mesi [p=0,005]). Eklira Genuair ha inoltre migliorato i sintomi quotidiani della BPCO (dispnea, tosse e produzione di espettorato) la notte e il mattino presto. L'analisi di efficacia aggregata degli studi controllati con placebo di 6 e 3 mesi ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del tasso di esacerbazioni da moderate a gravi (con necessità di trattamento con antibiotici o corticosteroidi o causa di ricovero) con aclidinio 322 µg due volte al giorno rispetto al placebo (tasso per paziente/anno: rispettivamente 0,31 vs. 0,44; p=0,0149). **Tollerianza all'esercizio.** In uno studio clinico incrociato, randomizzato, controllato con placebo, della durata di 3 settimane, Eklira Genuair è stato associato a un miglioramento statisticamente significativo nel tempo di resistenza all'esercizio rispetto al placebo di 58 secondi (IC 95%=9-108; p=0,021; valore pre-trattamento: 486 secondi). Eklira Genuair ha ridotto in maniera statisticamente significativa l'iperinflazione polmonare a riposo (capacità funzionale residua [CFR]=0,197 L [IC 95%=0,321; 0,072; p=0,002]; volume residuo [VR]=0,238 L [IC 95%=0,396; 0,079; p=0,004]) e inoltre ha migliorato la capacità inspiratoria (0,078 L; IC 95%=0,01; 0,145; p=0,025) e ha ridotto la dispnea durante l'esercizio (scala Borg) (0,63 unità Borg; IC 95%=1,11; 0,14; p=0,012). **Popolazione pediatrica.** L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Eklira Genuair in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). 5.2 Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento. Il bromuro di aclidinio è assorbito rapidamente dai polmoni, raggiungendo concentrazioni plasmatiche massime entro 5 minuti dall'inalazione in soggetti sani e normalmente entro i primi 15 minuti in pazienti con BPCO. La frazione della dose inalata che raggiunge la circolazione sistemica sotto forma di aclidinio immutato è molto bassa, inferiore al 5%. Le concentrazioni plasmatiche di picco ottenute in seguito a inalazione di polvere secca di dosi singole di 400 µg di bromuro di aclidinio in pazienti con BPCO sono state di circa 80 pg/ml. I livelli plasmatici allo stato stazionario sono stati ottenuti entro sette giorni di somministrazione due volte al giorno; data la breve emivita, lo stato stazionario può essere raggiunto subito dopo la prima dose. Non è stato osservato accumulo allo stato stazionario in seguito a somministrazione ripetuta. Distribuzione. La deposizione polmonare totale di bromuro di aclidinio grazie all'inalatore Genuair è pari in media a circa il 30% della dose predeterminata. Il legame alle proteine plasmatiche del bromuro di aclidinio determinato *in vitro* corrisponde con tutta probabilità al legame alle proteine dei metaboliti, a causa della rapida idrolisi del bromuro di aclidinio nel plasma; il legame alle proteine plasmatiche è stato dell'87% per il metabolita acido carbossilico e del 15% per il metabolita alcol. La principale proteina plasmatica che lega il bromuro di aclidinio è l'albumina. Biotrasformazione. Il bromuro di aclidinio è idrolizzato rapidamente ed estensivamente ai derivati farmacologicamente inattivi alcol e acido carbossilico. L'idrolisi avviene sia per via chimica (non enzimatica) che enzimatica da parte delle esterasi; la principale esterasi umana coinvolta nell'idrolisi è la butirilcolinesterasi. I livelli plasmatici del metabolita acido sono circa 100 volte superiori rispetto a quelli del metabolita alcol e del principio attivo immutato dopo l'inalazione. La bassa biodisponibilità assoluta del bromuro di aclidinio inalato (<5%) è dovuta al fatto che il bromuro di aclidinio, sia esso depositato nel polmone o inghiottito, subisce ampia idrolisi sistemica e pre-sistemica. La biotrasformazione tramite enzimi del CYP450 svolge un ruolo trascurabile nella clearance metabolica totale del bromuro di aclidinio. Studi *in vitro* hanno dimostrato che il bromuro di aclidinio alla dose terapeutica o i suoi metaboliti non inibiscono né inducono alcun enzima del citocromo P450 (CYP450) e non inibiscono le esterasi (carbossiesterasi, acetilcolinesterasi e butirilcolinesterasi). Studi *in vitro* hanno dimostrato che il bromuro di aclidinio o i metaboliti del bromuro di aclidinio non sono substrati o inibitori della glicoproteina P. Eliminazione. L'emivita di eliminazione definitiva del bromuro di aclidinio è di circa 2-3 ore. In seguito a somministrazione endovenosa di 400 µg di bromuro di aclidinio radiomarcato a soggetti sani, circa l'1% della dose viene escreto immutato nell'urina. Fino al 65% della dose viene eliminato sotto forma di metaboliti nell'urina e fino al 33% sotto forma di metaboliti nelle feci. In seguito a inalazione di 200 µg e 400 µg di bromuro di aclidinio da parte di soggetti sani o di pazienti con BPCO, l'escrezione urinaria di aclidinio immutato è stata molto bassa, pari a circa lo 0,1% della dose somministrata, indicando che la clearance renale svolge un ruolo trascurabile nella clearance totale dell'aclidinio dal plasma. Linearità/Non linearità. Il bromuro di aclidinio ha evidenziato linearità cinetica e un comportamento farmacocinetico indipendente dal tempo nell'intervallo terapeutico. Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che). Poiché il bromuro di aclidinio agisce localmente nei polmoni ed è degradato rapidamente nel plasma, non vi sono relazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche dirette. Popolazioni speciali. *Pazienti anziani.* Le proprietà farmacocinetiche del bromuro di aclidinio nei pazienti con BPCO da moderata a grave appaiono simili nei pazienti di età 40-59 anni e nei pazienti di età ≥70 anni. Pertanto non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti anziani con BPCO. *Pazienti con compromissione epatica.* Non sono stati condotti studi su pazienti con compromissione epatica. Poiché il bromuro di aclidinio viene metabolizzato principalmente per degradazione chimica ed enzimatica nel plasma, è altamente improbabile che la disfunzione epatica alteri l'esposizione sistemica. Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con BPCO con compromissione epatica. *Pazienti con danno renale.* Non sono state osservate differenze farmacocinetiche significative tra soggetti con funzione renale normale e soggetti con danno renale. Pertanto, non sono necessari aggiustamenti della dose e monitoraggio supplementare in pazienti con BPCO con danno renale. 5.3 Dati preclinici di sicurezza. I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Negli studi preclinici sono stati osservati effetti in relazione a parametri cardiovascolari (aumento della frequenza cardiaca nel cane), tossicità riproduttiva (effetti fetotossici) e fertilità (lievi diminuzioni nel tasso di concepimento, numero di corpi lutei e perdite pre- e post-impianto) soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica. La bassa tossicità osservata negli studi di tossicità preclinici è in parte dovuta al rapido metabolismo del bromuro di aclidinio nel plasma e alla mancanza di attività farmacologica significativa dei principali metaboliti. I margini di sicurezza per l'esposizione sistemica nell'uomo con una dose di 400 µg due volte al giorno rispetto ai livelli senza effetti avversi osservati in questi studi variavano tra 17 e 187 volte.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti. Lattosio monoidrato.
6.2 Incompatibilità. Non pertinente.
6.3 Periodo di validità. 3 anni. Utilizzare entro 90 giorni dall'apertura del sacchetto.
6.4 Precauzioni particolari per la conservazione. Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Tenere l'inalatore Genuair all'interno del sacchetto fino all'inizio del periodo di somministrazione.
6.5 Natura e contenuto del contenitore. L'inalatore è un dispositivo multicomponente realizzato in policarbonato, acrilonitrile-butadiene-stirene, poliossimetilene, poliestere-butilene-tereftalato, polipropilene, polistirene e acciaio inossidabile. È di colore bianco, con un indicatore di dosi integrato e un tasto di erogazione di colore verde. Il boccaglio è coperto da un cappuccio protettivo rimovibile di colore verde. L'inalatore viene fornito all'interno di un sacchetto di plastica laminato, inserito in una scatola di cartone.
Scatola contenente 1 inalatore da 30 dosi unitarie.
Scatola contenente 1 inalatore da 60 dosi unitarie.
Scatola contenente 3 inalatori, ciascuno da 60 dosi unitarie.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione. Per le istruzioni per l'uso vedere paragrafo 4.2. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Per le istruzioni per l'uso vedere paragrafo 4.2.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/778/001 - EU/1/12/778/002 - EU/1/12/778/003

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 luglio 2012

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2015

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: **http://www.ema.europa.eu**

Prescrivibile SSN, Classe A-RR
Prezzo al Pubblico: € 48,26*
Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR)

* Prezzo al Pubblico € 50,80 temporaneamente ridotto a € 48,26 come da Determinazione AIFA del 1 dicembre 2014, G.U. n.° 281del 3 dicembre 2014.

AstraZeneca

CHEST™
Annual Meeting
2015

**Connecting a Global Community in Clinical Chest Medicine**

Montréal
CANADA
October 24 - 28

Montréal is a lively city with multicultural influences that make the city tick. What better place for CHEST 2015, where we'll connect a global community in clinical chest medicine? As always, our program will deliver current pulmonary, critical care, and sleep medicine topics presented by world-renowned faculty in a variety of innovation instruction formats.

## DON'T MISS CHEST 2015

chestmeeting.chestnet.org

CHEST™

OFFICIAL PUBLICATION OF THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

**EDITOR IN CHIEF** Richard S. Irwin, MD, Master FCCP, *Worcester, MA*

**DEPUTY EDITOR**

John E. Heffner, MD, FCCP, *Portland, OR*

**ASSISTANT EDITOR**

Cynthia T. French, PhD, ANP-BC, FCCP, *Worcester, MA*

**ASSOCIATE EDITORS**

Peter J. Barnes, DM, Master FCCP, *London, England*
Christopher E. Brightling, MBBS, PhD, FCCP, *Leicester, England*
Bruce L. Davidson, MD, MPH, FCCP, *Seattle, WA*
David D. Gutterman, MD, FCCP, *Milwaukee, WI*
Jesse B. Hall, MD, FCCP, *Chicago, IL*
Nicholas S. Hill, MD, FCCP, *Boston, MA*
Robert G. Johnson, MD, Master FCCP, *Ocean Springs, MS*
Scott Manaker, MD, PhD, FCCP, *Philadelphia, PA*
Reena Mehra, MD, FCCP, *Cleveland, OH*
Joel Moss, MD, PhD, FCCP, *Bethesda, MD*
Susan Murin, MD, FCCP, *Davis, CA*
Paul M. O'Byrne, MBBCh, FCCP, *Hamilton, ON, Canada*
Bruce K. Rubin, MD, *Richmond, VA*
Marvin I. Schwarz, MD, FCCP, *Denver, CO*

**SECTION EDITORS**

**Ahead of the Curve**
Joel Moss, MD, PhD, FCCP, *Bethesda, MD*

**Chest Imaging and Pathology for Clinicians**
Alain C. Borczuk, MD, *New York, NY*
David P. Naidich, MD, FCCP, *New York, NY*
Suhail Raoof, MD, FCCP, *New York, NY*

**Contemporary Reviews in Critical Care Medicine**
Curtis N. Sessler, MD, FCCP, *Richmond, VA*
Gregory A. Schmidt, MD, FCCP, *Iowa City, IA*

**Contemporary Reviews in Sleep Medicine**
Reena Mehra, MD, FCCP, *Cleveland, OH*
Mihaela Teodorescu, MD, FCCP, *Madison, WI*

**Guidelines and Consensus Statements**
Ian T. Nathanson, MD, FCCP, *Orlando, FL*

**Medical Ethics**
Constantine A. Manthous, MD, FCCP, *Niantic, CT*

**Pulmonary, Critical Care, and Sleep Pearls**
Susan M. Harding, MD, FCCP, *Birmingham, AL*
John E. Heffner, MD, FCCP, *Portland, OR*
Robert M. Kotloff, MD, FCCP, *Cleveland, OH*
Steven A. Sahn, MD, FCCP, *Charleston, SC*

**Recent Advances in Chest Medicine**
Jesse B. Hall, MD, FCCP, *Chicago, IL*
Nicholas S. Hill, MD, FCCP, *Boston, MA*

**Topics in Practice Management**
Scott Manaker, MD, PhD, FCCP, *Philadelphia, PA*

**Translating Basic Research into Clinical Practice**
Peter J. Barnes, DM, Master FCCP, *London, England*
Paul M. O'Byrne, MBBCh, FCCP, *Hamilton, ON, Canada*

**Ultrasound Corner**
Seth J. Koenig, MD, FCCP, *New Hyde Park, NY*

**Podcasts**
D. Kyle Hogarth, MD, FCCP, *Chicago, IL*

**Pectoriloquy**
Michael B. Zack, MD, FCCP, *Medford, MA*

**Social Media**
Christopher L. Carroll, MD, FCCP, *Avon, CT*
Deep Ramachandran, MBBS, *Troy, MI*

**STAFF**

**Executive Vice President and CEO, CHEST**
Paul A. Markowski, CAE

**Publisher**
Stephen J. Welch

**Manager, *CHEST* Journal Operations**
Jean Rice

**Journal Operations Coordinator**
Carla Miller

**Manager, Subscriptions and Advertising**
Patricia A. Micek, MBA

**Senior Editorial Coordinator**
Barbara J. Anderson

**Senior Editorial Coordinator**
Laura Lipsey

**National Advertising Sales Representatives**
American Medical Communications
630 Madison Avenue, 2nd Floor
Manalapan, NJ 07726

Lauren Provenzano 609/306-5776
lprovenzano@americanmedicalcomm.com

Derek Lundsten 973/713-2650
dlundsten@americanmedicalcomm.com

Michael J. O'Brien II 978/578-4514
mobrien@americanmedicalcomm.com

John T. Baltazar, MBA 917/488-1528
jbaltazar@americanmedicalcomm.com

**INTERNATIONAL EDITION EDITORS AND COORDINATORS**

**China**
NanShan Zhong, MD, FCCP, *Guangzhou, China*

**India**
Surinder K. Jindal, MD, FCCP, *Chandigarh, India*

**Italy**
Francesco de Blasio, MD, FCCP, *Naples, Italy*

**Mexico**
Jose F. Villegas, MD, FCCP, *Monterrey, Mexico*

**Middle East**
Hani Lababidi, MD, FCCP, *Riyadh, Saudi Arabia*

**Spain**
Josep Morera, MD, FCCP, *Badalona, Spain*

**CHEST** (USPS 157-860 ISSN 0012-3692) is published monthly by the American College of Chest Physicians, 2595 Patriot Blvd, Glenview, IL 60026. The American College of Chest Physicians may be contacted by telephone: 224/521-9800; fax: 224/521-9801; e-mail: editor@chestnet.org or through the website home page: http://journal.publications.chestnet.org. Periodicals postage paid at Glenview, IL and additional mailing offices.

**POSTMASTER:** Send address changes to: CHEST Global Headquarters, 2595 Patriot Blvd, Glenview, IL 60026

**ANNUAL SUBSCRIPTION RATES** (Rates effective January 1, 2015)

**Personal:** US Print & Online $396; International Print & Online: $444.

**Institutional:** Visit http://journal.publications.chestnet.org to view tiered institutional rates and description of institutional type. For more information, please contact *CHEST* by e-mail: subscriptions@chestnet.org or call 800/343-2227 (United States) or 224/521-9800 (Canada/International).

**SINGLE COPIES:** (Rates effective January 1, 2015.) *CHEST:* Issues and Supplements $30 each.

**DISCLAIMER:** The statements and opinions contained in the editorials and articles in this Journal are solely those of the authors thereof and not of the Journal's Editor in Chief, peer reviewers, the American College of Chest Physicians, its officers, regents, members, or employees. The appearance of advertisements or services advertised or of their effectiveness, quality, or safety are solely those of the advertisers. The Editor in Chief, the American College of Chest Physicians, its officers, regents, members, and employees disclaim all responsibility for any statements, opinions, recommendations, injury to persons or property resulting from any ideas or products referred to in articles or advertisements contained in this Journal.

**© 2015 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS**

## EDITORIAL BOARD

W. Michael Alberts, MD, FCCP, *Tampa, FL*
Raouf Amin, MD, *Cincinnati, OH*
Galit Aviram, MD, *Tel Aviv, Israel*
Indu Ayappa, PhD, *New York, NY*
Chunxue Bai, MD, PhD, FCCP, *Shanghai, China*
LTC Daniel E. Banks, MC, USA, FCCP, *Fort Sam Houston, TX*
David J. Barnes, MD, FCCP, *Newtown, NSW, Australia*
Robert P. Baughman, MD, FCCP, *Cincinnati, OH*
Michael H. Baumann, MD, FCCP, *Salt Lake City, UT*
Surinder Birring, MD, *London, UK*
Alain C. Borczuk, MD, *New York, NY*
Eduardo Bossone, MD, PhD, FCCP, *Amalfi Coast, Italy*
Carol A. Bova, PhD, RN, ANP, *Worcester, MA*
Lee K. Brown, MD, FCCP, *Albuquerque, NM*
Christopher L. Carroll, MD, FCCP, *Avon, CT*
Richard H. Casaburi, MD, M.Eng, PhD, FCCP, *Torrance, CA*
Anne B. Chang, MBBS, MPHTM, PhD, *Herston, QLD, Australia*
Alfredo Chetta, MD, FCCP, *Parma, Italy*
Susmita Chowdhuri, MD, FCCP, *Detroit MI*
Jason D. Christie, MD, FCCP, *Philadelphia, PA*
Lisa C. Cicutto, PhD, RN, *Denver, CO*
Nancy A. Collop, MD, FCCP, *Atlanta, GA*
Harvey O. Coxson, PhD, *Vancouver, BC, Canada*
Sybil L. Crawford, PhD, *Worcester, MA*
J. Randall Curtis, MD, MPH, FCCP, *Seattle, WA*
Malcolm M. DeCamp, MD, FCCP, *Chicago, IL*
Frank C. Detterbeck, MD, FCCP, *New Haven, CT*
Luciano F. Drager, MD, PhD, *São Paulo, Brazil*
C. Gregory Elliott, MD, FCCP, *Salt Lake City, UT*
Harold J. Farber, MD, MSPH, FCCP, *Houston, TX*
Antonio Foresi, MD, FCCP, *Sesto San Giovanni, Italy*
Apoor S. Gami, MD, *Elmhurst, IL*
Roger S. Goldstein, MD, FCCP, *Toronto, ON, Canada*
Mardi Gomberg-Maitland, MD, FCCP, *Chicago, IL*
Michael K. Gould, MD, FCCP, *Pasadena, CA*
Christian Guilleminault, MD, DM, DBiol, *Stanford, CA*
Ann C. Halbower, MD, *Aurora, CO*
Susan M. Harding, MD, FCCP, *Birmingham, AL*
Loren J. Harris, MD, FCCP, *Brooklyn, NY*
Stephen O. Heard, MD, FCCP, *Worcester, MA*
Adam Hill, MD, *Edinburgh, UK*
Leslie A. Hoffman, PhD, RN, *Pittsburgh, PA*
D. Kyle Hogarth, MD, FCCP, *Chicago, IL*
Steven M. Hollenberg, MD, FCCP, *Camden, NJ*
Rolf D. Hubmayr, MD, FCCP, *Rochester, MN*
James C. Hurley, MD, PhD, M Epidemiol, *Ballarat, VIC, Australia*
Sanja Jelic, MD, *New York, NY*
Paul W. Jones, MD, PhD, *London, United Kingdom*
Marc A. Judson, MD, FCCP, *Albany, NY*
Peter J. Kahrilas, MD, *Chicago, IL*
Eitan Kerem, MD, *Jerusalem, Israel*
Rami N. Khayat, MD, FCCP, *Columbus, OH*
R. John Kimoff, MD, *Montreal, QC, Canada*
Seth J. Koenig, MD, FCCP, *New Hyde Park, NY*
Hardy Kornfeld, MD, FCCP, *Worcester, MA*
Robert M. Kotloff, MD, FCCP, *Cleveland, OH*
John P. Kress, MD, FCCP, *Chicago, IL*
Vidya Krishnan, MD, MHS, FCCP, *Cleveland, OH*
Arnold S. Kristof, MDCM, *Montreal, QC, Canada*
Stephanie M. Levine, MD, FCCP, *San Antonio, TX*
Stewart J. Levine, MD, FCCP, *Bethesda, MD*
Craig M. Lilly, MD, FCCP, *Worcester, MA*
Theodore G. Liou, MD, FCCP, *Salt Lake City, UT*
Gregory Y. H. Lip, MD, *Birmingham, United Kingdom*
Geraldo Lorenzi-Filho, MD, PhD, *São Paulo, Brazil*
Carlos M. Luna, MD, FCCP, *Buenos Aires, Argentina*
Neil R. MacIntyre, MD, FCCP, *Durham, NC*
J. Mark Madison, MD, FCCP, *Worcester, MA*
Ulysses J. Magalang, MD, FCCP, *Columbus, OH*
Donald A. Mahler, MD, FCCP, *Hanover, NH*
Atul Malhotra, MD, FCCP, *San Diego, CA*
Vincent C. Manganiello, MD, PhD, *Bethesda, MD*
David M. Mannino, MD, FCCP, *Lexington, KY*
Constantine A. Manthous, MD, FCCP, *Niantic, CT*
Darcy D. Marciniuk, MD, FCCP, *Saskatoon, SK, Canada*
Lorcan P. A. McGarvey, MD, *Belfast, Ireland*
Mark L. Metersky, MD, FCCP, *Farmington, CT*
Theo E. Meyer, MD, DPhil, *Worcester, MA*
Gaetane Michaud, MD, FCCP, *New Haven, CT*
Lawrence C. Mohr, MD, FCCP, *Charleston, SC*
Babak Mokhlesi, MD, FCCP, *Chicago, IL*
COL Lisa K. Moores, MC, USA, FCCP, *Bethesda, MD*
David P. Naidich, MD, FCCP, *New York, NY*
Ian T. Nathanson, MD, FCCP, *Orlando, FL*
Michael S. Niederman, MD, FCCP, *New York, NY*
Akio Niimi, MD, PhD, *Nagoya, Japan*
Imre Noth, MD, FCCP, *Chicago, IL*
Denis E. O'Donnell, MD, FCCP, *Kingston, ON, Canada*
Harold I. Palevsky, MD, FCCP, *Philadelphia, PA*
Polly E. Parsons, MD, FCCP, *Burlington, VT*
Stephen M. Pastores, MD, FCCP, *New York, NY*
Sanjay R. Patel, MD, *Boston, MA*
Susheel P. Patil, MD, PhD, *Baltimore, MD*
Alan L. Plummer, MD, FCCP, *Atlanta, GA*
Naresh M. Punjabi, MD, PhD, FCCP, *Baltimore, MD*
Klaus F. Rabe, MD, PhD, *Grosshansdorf, Germany*
Deep Ramachandran, MBBS, *Troy, MI*
Suhail Raoof, MD, FCCP, *New York, NY*
Roberto Rodríguez-Roisin, MD, *Barcelona, Spain*
Ivan O. Rosas, MD, FCCP, *Boston, MA*
Carol L. Rosen, MD, FCCP, *Cleveland, OH*
Mark J. Rosen, MD, FCCP, *New Hyde Park, NY*
Jay H. Ryu, MD, FCCP, *Rochester, MN*
Catherine S. H. Sassoon, MD, FCCP, *Long Beach, CA*
Neil W. Schluger, MD, FCCP, *New York, NY*
Gregory A. Schmidt, MD, FCCP, *Iowa City, IA*
Arnold M. Schwartz, MD, PhD, FCCP, *Washington, DC*
Richard M. Schwartzstein, MD, FCCP, *Boston, MA*
Curtis N. Sessler, MD, FCCP, *Richmond, VA*
Neomi A. Shah, MD, MPH, *Bronx, NY*
Gerard A. Silvestri, MD, FCCP, *Charleston, SC*
Don D. Sin, MD, FCCP, *Vancouver, BC, Canada*
Yoanna K. Skrobik, MD, FCCP, *Montreal, QC, Canada*
Virend K. Somers, MD, FCCP, *Rochester, MN*
Joan B. Soriano, MD, PhD, FCCP, *Palma de Mallorca, Spain*
Daiana Stolz, MD, MPH, *Basel, Switzerland*
David L. Streiner, PhD, CPsych, *Hamilton, ON, Canada*
Mary E. Strek, MD, FCCP, *Chicago, IL*
Samy Suissa, PhD, *Montreal, QC, Canada*
Harold M. Szerlip, MD, FCCP, *Dallas, TX*
Renaud Tamisier, MD, PhD, *Grenoble, France*
Esra Tasali, MD, *Chicago, IL*
Mihaela Teodorescu, MD, FCCP, *Madison, WI*
Dennis A. Tighe, MD, *Worcester, MA*
Peter D. Wagner, MD, *La Jolla, CA*
Chen Wang, MD, PhD, FCCP, *Beijing, China*
Grant W. Waterer, MBBS, PhD, *Perth, WA, Australia*
Arthur P. Wheeler, MD, FCCP, *Nashville, TN*
Richard G. Wunderink, MD, FCCP, *Chicago, IL*
Motoo Yamauchi, MD, PhD, *Nara, Japan*
Abebaw M. Yohannes, PhD, FCCP, *Manchester, UK*
Michael B. Zack, MD, FCCP, *Medford, MA*
Dani S. Zander, MD, FCCP, *Hershey, PA*
Marc Zelter, MD, PhD, *Paris, France*


## Future CHEST Meetings

| | |
|---|---|
| **CHEST 2015** | Montreal, QC, Canada - October 24-28, 2015 |
| **CHEST 2016** | Los Angeles, CA - October 22-26, 2016 |
| **CHEST 2017** | Toronto, ON, Canada - October 28-November 1, 2017 |

# E' tempo di ripensare alla terapia respiratoria.

Astral ha posto le basi per un nuovo capitolo nella ventilazione Life Support.
Dall'impostazione iniziale all'uso quotidiano, Astral offre libertà e sicurezza terapeutica per migliorare la qualità della vita. Astral è stato progettato per garantire la massima compliance ed efficienza, offrendo un'ampia gamma di modalità terapeutiche per pazienti adulti e pediatrici e, al tempo stesso, l'eccellenza nella ventilazione a perdite e a valvola in modalità invasiva e non invasiva in grado di adattarsi con successo al percorso e all'evoluzione terapeutica dei pazienti.

**E' tempo di ripensare alla terapia respiratoria. E' tempo di pensare a ResMed.**

Astral™

www.resmed.com infoitaly@resmed.com

ResMed

CHEST™

OFFICIAL PUBLICATION OF THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

**COORDINATORE EDITORIALE** Francesco de Blasio
Unità Funzionale di Pneumologia e Riabilitazione Respiratoria, Casa di Cura "Clinic Center", Napoli

**DIRETTORE RESPONSABILE** Antonio Schiavulli

**BOARD EDITORIALE**

Filippo Andò
Clinica Malattie Respiratorie
Policlinico Universitario "G. Martino", Messina
CHEST Delegato Nazionale

Caterina Bucca
Università degli Studi di Torino
S.C. Pneumologia, AO Città della Salute e della Scienza, Torino
CHEST Delegato Nazionale

Mauro Carone
UOC Pneumologia e Pneumologia Riabilitativa, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico, Cassano delle Murge
CHEST Delegato Nazionale

Nicola Dardes
Rome American Hospital, Roma
CHEST Delegato Nazionale

Stefano Marinari
UOC di Pneumologia
PO SS Annunziata, Chieti
CHEST Delegato Nazionale

Dario Olivieri
Istituto di Clinica dell'Apparato Respiratorio
Università degli Studi, Parma
Master FCCP

Alberto Papi
Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio
Università di Ferrara
CHEST Delegato Nazionale

Girolamo Pelaia
Università Magna Græcia, Catanzaro
Campus Universitario "Salvatore Venuta",
CHEST Delegato Nazionale

Stefano Picciolo
U.O.C. Malattie Respiratorie
Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario "G. Martino", Messina,
CHEST Delegato Nazionale

Mario Polverino
Polo Pneumologico Provinciale, ASL Salerno
CHEST Delegato Nazionale

Antonio Sacchetta
U.O. Medicina Ospedale di Conegliano
CHEST Delegato Nazionale

**REDAZIONE SCIENTIFICA**

Hanno collaborato alla traduzione degli articoli presenti in questo numero:

Federico Bellini (p 19)
Luca Morandi
Centro di Ricerca su Asma e BPCO
Dipartimento di Scienze Mediche
Università di Ferrara

Barbara Bellofiore (p 59)
U.F. Pneumologia e Riabilitazione Respiratoria, Casa di Cura "Clinic Center", Napoli

Roberto Fumagalli (p 37)
Professore Associato Università Milano Bicocca
Direttore S.C. Anestesia e Rianimazione 1
Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Stefano Marinari (p 1)
UOC di Pneumologia
PO SS Annunziata, Chieti

Stefano Picciolo (p 48)
U.O.C. Malattie Respiratorie, Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario "G. Martino", Messina

Francesca Polverino (p 28)
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Francesca Vaccaro (p 10)
Casa di Cura Paideia, Roma

**CHEST EDIZIONE ITALIANA**

**Periodico trimestrale**
Reg. Tribunale di Monza
n° 1566 del 2 gennaio 2002

**Redazione e Relazioni esterne**
Sabrina Balestra

**Grafica, impaginazione, stampa**
Artestampa srl
Galliate Lombardo (VA)
www.arte-stampa.com

**Pubblicità e Marketing**
MIDIA srl

**Edizione**
Midia srl
Via Cesare Beccaria, 3
34133 Trieste
Tel. 040 3720456
Fax 040 3721012
midia@midiaonline.it
www.midiaonline.it

MIDIA EDIZIONI

Questo periodico viene spedito in abbonamento postale

Prezzo copia € 12,00
Abbonamento a 4 numeri € 48,00
da versare sul c/c postale n° 34827204
intestato a Midia srl, Via Cesare Beccaria 3
34133 Trieste

Copyright © 2015
American College of Chest Physicians

Copyright © 2015 per l'Edizione Italiana
MIDIA srl

La rivista CHEST Edizione Italiana è spedita in abbonamento postale. L'indirizzo in nostro possesso verrà utilizzato per l'invio di questa e di altre pubblicazioni. Ai sensi ed in conformità con l'art. 10 Legge 31 dicembre 1996, n. 675, MIDIA informa che i dati inseriti nell'indirizzario della rivista CHEST Edizione Italiana e quelli ricevuti via fax o lettera di aggiornamento verranno archiviati nel pieno rispetto delle normative vigenti e saranno utilizzati a fini scientifici. È nel diritto del ricevente richiedere la cessazione dell'invio della rivista e/o l'aggiornamento dei dati in nostro possesso.

Chest Edizione Italiana è stata prodotta col permesso dell'American College of Chest Physicians. Prodotti o servizi pubblicizzati nel presente numero non sottostanno all'approvazione della United States Food and Drug Administration, né tanto meno sono riconosciuti, noti, approvati, usati o altrimenti accettati dall'American College of Chest Physicians. MIDIA si assume piena responsabilità per prodotti e servizi pubblicizzati nel presente numero e solleva American College of Chest Physicians da eventuali azioni da essi derivanti.

*The American College of Chest Physicians played no role in the translation of these articles from English into the Italian language, and cannot be held responsible for any errors, omissions, or other possible defects in the translation of the article.*

L'American College of Chest Physicians declina ogni responsabilità per la traduzione degli articoli, dall'inglese all'italiano, e per eventuali errori, omissioni o refusi presenti nella traduzione degli articoli.

## L'EDITORIA DELLE MALATTIE RESPIRATORIE
## Cultura e Comunicazione

MIDIA EDIZIONI

Tel. +39 040 3720456 - midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it


# International Conference on Respiratory Pathophysiology, Sleep and Breathing

**Rome, Italy - June 15-17, 2016**

Centro Congressi Roma Eventi - Fontana di Trevi

CHEST Delegation - Italy

**Chairs:**

***Francesco de Blasio**, FCCP - Naples, Italy*

***Barbara A. Phillips**, FCCP - Lexington (KY), USA*

**Scientific Committee:**

***Francesco de Blasio**, FCCP (Naples - Italy)*

***Giuseppe Insalaco**, FCCP (Palermo, Italy)*

***Barbara A. Phillips**, FCCP (Lexington, KY - USA)*

***Mario Polverino**, FCCP (Scafati, Sa - Italy)*

Organizing Secretariat and Provider:

Devital Service
Gruppo De Vita

Piazza Wagner 5 - 20145 Milan
Tel. +39 (0)2 43319223 - Fax +39 (0)2 48513353
E-mail: cristiana.tugnoli@devitalservice.com
www.devitalservice.com

**FIRST ANNOUNCEMENT**

# Direttamente a casa tua

Acquista online sul sito
www.midiaonline.it

€ 65,00

## Disponibile nelle migliori librerie scientifiche

**Midia srl - Tel. 040 3720456 - Fax 040 3721012**
**midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it**

---

THE LINDE GROUP

Linde

# Il tuo partner di fiducia

## per il servizio, la formazione e il supporto ai Pazienti nelle terapie domiciliari

- Ossigenoterapia domiciliare
- Ventiloterapia domiciliare
- Nutrizione artificiale domiciliare
- Servizi di assistenza domiciliare a bassa, media e alta intensità
- Soluzioni e servizi per la diagnosi e il trattamento dei disturbi del sonno

Linde Medicale
Prodotti e Servizi per la Sanità
Via Guido Rossa 3, 20010 Arluno (MI)
Tel: +39.02.90373-1, Fax: +39.02.90373-599
www.lindemedicale.it

Numero Verde
800 010 033
Linde Medical Hub

Linde: Living healthcare

# TOMORROW > TODAY

## CHEST membership is more relevant to your practice than ever before.

**A simplified structure provides a rich array of benefits and value in three member categories. This updated approach will help you:**

### > **Collaborate** More

CHEST membership is open to all members of the care team, including clinicians-in-training, reflecting increased focus of the collaborative team approach to CHEST medicine.

### > **Engage** More

Choose your membership level based on the benefits you value and your preferred degree of engagement with CHEST.

### > **Achieve** More

We've streamlined our online systems to make it easier for you to access the rich array of quality resources we offer.

> Learn More Today **chestnet.org/join**

CHEST
AMERICAN COLLEGE of CHEST PHYSICIANS

## BASIC
**Annual Dues: $295***

### Benefits:

- Online access to the journal *CHEST*
- Discounts for courses and products
- Free access to clinical practice guidelines
- CHEST Career Connection access
- Opportunity to join CHEST NetWorks
- Access to the e-Community portal

## ENHANCED
**Annual Dues: $395***

### Benefits:

**All the benefits of BASIC membership, PLUS:**

- Print access to the journal *CHEST*
- Opportunity to become/remain an FCCP
- Leadership opportunities
- Invitation to networking events

## PREMIUM
**Annual Dues: $495***

### Benefits:

**All the benefits of ENHANCED membership, PLUS:**

- Enhanced discounts
- Advance access to course registration
- Advance access to hotel reservations
- Invitation to VIP events

*Discounts will be available for clinicians in training, nonphysician/nondoctoral clinicians, retired clinicians, and physicians outside the United States or Canada.

MANUALE PER LA PRESA IN CARICO DOMICILIARE DEL PAZIENTE CON PATOLOGIA NEUROMUSCOLARE CHE UTILIZZA LA VENTILAZIONE MECCANICA NON INVASIVA
Yuka Ishikawa, MD
EDIZIONE ITALIANA A CURA DI A. NICOLINI - M. VITACCA - P. BANFI - F. D'ABROSCA

# Direttamente a casa tua

**acquista online sul sito www.midiaonline.it**

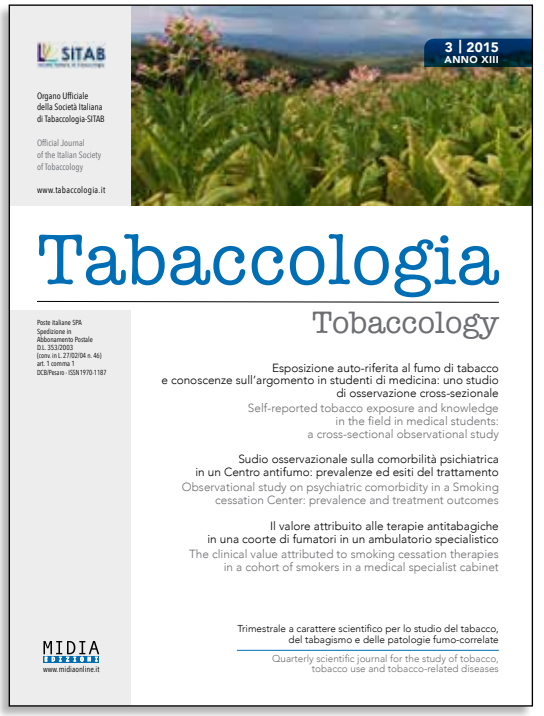
Edizioni Japan Planning Center Inc, 2014
278 pagine € 50.00

**Disponibile nelle migliori librerie scientifiche**

**Con la prefazione di Nicolino Ambrosino**

Midia srl Tel. 040 3720456 - Fax 040 3721012
midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it

---


SITAB
Organo Ufficiale della Società Italiana di Tabaccologia-SITAB
Official Journal of the Italian Society of Tobaccology
www.tabaccologia.it
3 | 2015
ANNO XIII
Tabaccologia
Tobaccology
Esposizione auto-riferita al fumo di tabacco e conoscenze sull'argomento in studenti di medicina: uno studio di osservazione cross-sezionale
Self-reported tobacco exposure and knowledge in the field in medical students: a cross-sectional observational study
Sudio osservazionale sulla comorbilità psichiatrica in un Centro antifumo: prevalenze ed esiti del trattamento
Observational study on psychiatric comorbidity in a Smoking cessation Center: prevalence and treatment outcomes
Il valore attribuito alle terapie antitabagiche in una coorte di fumatori in un ambulatorio specialistico
The clinical value attributed to smoking cessation therapies in a cohort of smokers in a medical specialist cabinet
Trimestrale a carattere scientifico per lo studio del tabacco, del tabagismo e delle patologie fumo-correlate
Quarterly scientific journal for the study of tobacco, tobacco use and tobacco-related diseases
MIDIA EDIZIONI
www.midiaonline.it

# Da oggi un nuovo prodotto editoriale MIDIA

## Tabaccologia

Organo Ufficiale della Società Italiana
di Tabaccologia-SITAB

MIDIA EDIZIONI

Tel. +39 040 3720456
midia@midiaonline.it
www.midiaonline.it

CHEST
AMERICAN COLLEGE of CHEST PHYSICIANS

# *CHEST* Podcasts

## Relevant Insights Into Chest Medicine

CHEST [ PODCAST ]

Don't miss the monthly *CHEST* Podcasts, featuring lively discussions with *CHEST* authors. Hear them dive deeper into their studies, listen as point/counterpoint editorials come alive, or walk through CHEST guidelines updates with the chairs.

### Listen Today

**Access** current and archived podcasts at journal.publications.chestnet.org.

**Subscribe** to *CHEST* Podcasts, free of charge, through iTunes®. *(Search for "CHEST Journal Podcasts" in the iTunes® store.)*

**Listen** from the *CHEST* app, available for the iPhone®, iPad®, and iPod Touch®.

**Connect** using the QR code.

**journal.publications.chestnet.org**

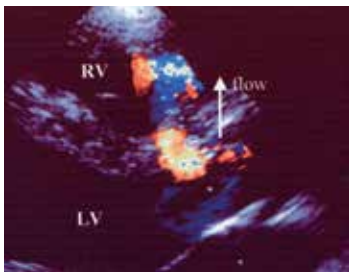
# *CHEST* Edition **ITALY**

[ CHEST EDIZIONE ITALIANA | ANNO XVII | NUMERO 2 | APRIL-GIUGNO 2015 ]

CHEST™

OFFICIAL PUBLICATION OF THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

**CHEST Edition ITALY**



Periodico trimestrale. Sped. in A.P. 45% - art. 2 comma 20/B - legge 662/96 - Filiale di Milano - Aut. trib. Monza n. 1566 del 02/01/2002

EDITORIAL

1 Il rimodellamento bronchiale nell'asma non è solo una questione di infiammazione
*Caterina Bucca*

COMMENTARY

3 Pressioni arteriose polmonari sistolica e media. Sono interscambiabili nei pazienti con ipertensione polmonare?
*Denis Chemla; Marc Humbert e Coll.*

ORIGINAL RESEARCH

12 **ASTHMA**
Effetti in acuto dei corticosteroidi inalatori sulla broncodilatazione indotta dal Salbutamolo nei pazienti con asma moderatamente severo
*Eliana S. Mendes; Lilian Cadet e Coll.*

18 **COPD**
Le riacutizzazioni ospedalizzate della BPCO. Fattori di rischio e risultati nella coorte ECLIPSE
*Hana Müllerova; Diego J. Maselli e Coll.*

27 L'endurance del quadricipite è ridotta nella BPCO? Una revisione sistematica
*Rachael A. Evans; Eric Kaplovitch e Coll.*

TRANSLATING BASIC RESEARCH INTO CLINICAL PRACTICE

39 Broncocostrizione e biologia delle vie aeree. Impatto potenziale ed opportunità terapeutiche
*Reinoud Gosens; Chris Grainge*

PULMONARY, CRITICAL CARE, AND SLEEP PEARLS

46 Un neonato di 3 mesi con eventi ricorrenti apparentemente pericolosi per la vita in un seggiolino per auto
*Lourdes M. DelRosso*

ABSTRACT ARTICOLI ITALIANI

50 **PULMONARY PROCEDURES**
La toracoscopia medica eco-guidata in assenza di versamento pleurico
*Giampietro Marchetti; Alberto Valsecchi e Coll.*

journal.publications.chestnet.org

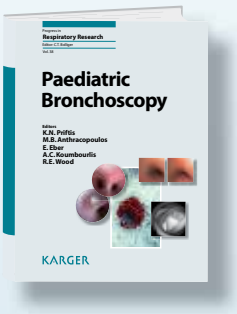
www.chest.it

CHEST™

> Per leggere online
*CHEST* Edizione Italiana collegati a
**www.midiaonline.it**

# The 'Blue Series'

## buy it from MIDIA



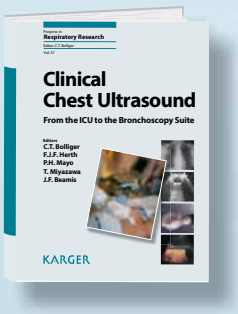

Vol. 38

### Paediatric Bronchoscopy

Editors: Priftis, K.N. (Athens); Anthracopoulos, M.B. (Patras); Eber, E. (Graz); Koumbourlis, A.C. (Washington, D.C.); Wood, R.E. (Cincinnati, Ohio)
X + 212 p., 136 fig., 86 in color, 37 tab., and online supplementary material, hard cover, 2010
**EUR 157.–** / ISBN 978–3–8055–9310–6

'The text is succinct, well organized, and has high-resolution photographs throughout, which will provide any interested clinician an excellent and efficient introduction to or review of the art of pediatric flexible fiberoptic bronchoscopy.'

*Respiratory Care*



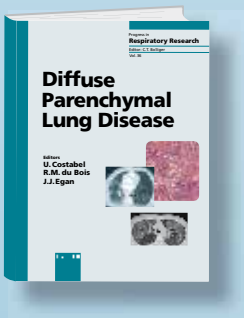

Vol. 37

### Clinical Chest Ultrasound
From the ICU to the Bronchoscopy Suite

Editors: Bolliger, C.T. (Cape Town); Herth, F.J.F. (Heidelberg); Mayo, P.H. (New Hyde Park, N.Y.); Miyazawa, T. (Hiroshima); Beamis, J.F. (Burlington, Mass.)
X + 222 p., 214 fig., 41 in color, 11 tab., and online supplementary material, hard cover, 2009
**EUR 157.–** / ISBN 978–3–8055–8642–9

'… an excellent reference text, which is both scientifically strong and of great practical use for clinicians who perform procedures in the intensive care unit and bronchoscopy laboratory. It is a mustread for trainees and a terrific read for those out in practice who want to keep pace with technological advances in the clinical arena.'

*Respiratory Care*




Vol. 36

### Diffuse Parenchymal Lung Disease

Editors: Costabel, U. (Essen); du Bois, R.M. (London); Egan, J.J. (Dublin)
X + 348 p., 144 fig., 15 in color, 47 tab., hard cover, 2007
**EUR 192.–** / ISBN 978–3–8055–8153–0

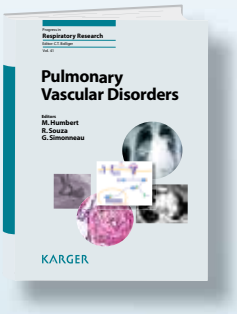
'This is an excellent reference book that reflects the substantial recent progress in the field of diffuse parenchymal lung disease.'

*Respiratory Care*

K113237


# The 'Blue Series'

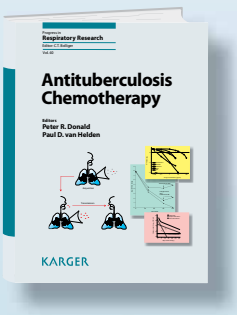
## buy it from MIDIA


Vol. 41

### Pulmonary Vascular Disorders

Editors: M. Humbert (Clamart); R. Souza (São Paulo); G. Simonneau (Clamart)
X + 290 p., 82 fig., 21 in color, 45 tab., hard cover, 2012
**EUR 177.–**
ISBN 978–3–8055–9914–6



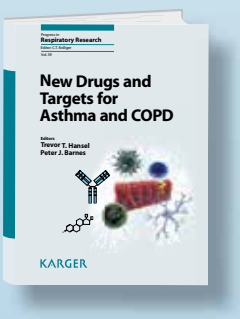

Vol. 40

### Antituberculosis Chemotherapy

Editors: Donald, P.R.; van Helden, P.D. (Tygerberg)
X + 252 p., 53 fig., 2 in color, 50 tab., hard cover, 2011
**EUR 157.–**
ISBN 978–3–8055–9627–5

'This book is a comprehensive collection of well-written reviews on the treatment of TB. … the editors are to be congratulated on producing a thoroughly useful reference book which is relevant and readable for both pharmacologists and clinicians treating patients with TB.'

*British Journal of Clinical Pharmacology*




Vol. 39

### New Drugs and Targets for Asthma and COPD

Editors: Hansel, T.T.; Barnes, P.J. (London)
XIV + 310 p., 80 fig., 67 in color, 46 tab., hard cover, 2010
**EUR 207.–**
ISBN 978–3–8055–9566–7

'…For the interested reader, this tertiary text brings together information that would otherwise require extensive research of the primary literature. …This book is a focused reference, highly recommended for any medical or pharmaceutical library.'

*The Annals of Pharmacotherapy*

## Direttamente a casa tua.

Acquista online sul sito
www.midiaonline.it

**MIDIA srl**
Tel. 040 372 04 56
midia@midiaonline.it
www.midiaonline.it

KARGER

K113236

MADE IN ITALY

by FLAEM® PRO LINE

# Da oggi la fisioterapia respiratoria ha un nuovo alleato: Flaem ProLine®. Solo per professionisti.

## Vibroflow®

Unico dispositivo poli-funzionale che garantisce una rimozione rapida ed efficace delle secrezioni; combina due efficaci tecnologie in ambito di disostruzione bronchiale, le vibrazioni e un sistema PEP, alla funzione di nebulizzazione.

(Sviluppato in collaborazione con LINDE)

## NeoSpire®

Dispositivo professionale studiato per la rimozione delle secrezioni tracheobronchiali in modo fisiologico: funziona senza stimolare la tosse, senza irritare le vie aeree del paziente e senza richiederne la collaborazione.

## AspiraGo30®

Aspiratore chirurgico professionale con grande potenza di aspirazione: 30lt/min. Grande autonomia: batteria al Litio e massima praticità: solo 2,5 kg di peso. Grande versatilità: applicazione modulare di un vaso aggiuntivo.

## AirPro3000Plus®

Dispositivo aerosol pneumatico professionale elevata potenza compressore: 3,5 Bar granulo metrica certificata TÜV. Filtraggio aria professionale, flusso all'ugello regolabile per una personalizzazione della terapia.

**FLAEM NUOVA S.p.A**
25015 S. Martino d/Battaglia, BS (ITALY)
Phone (+39) 030 9910168

**CONTATTI**
Luigi Carani
Sales & Marketing Mgr. Medical Product Group
luigi.carani@flaemnuova.it
**www.flaem.it**

CERTIFICATO N. 9120.FLAE

CERTIFICATO N. 9124.FLO2

CHEST™


**ORIGINAL RESEARCH**

1 **COPD**
Effetto dell'utilizzo ospedaliero di un supplemento nutrizionale orale sulla durata di ricovero, costo, e riospedalizzazione a 30 giorni in pazienti Medicare con BPCO
*Julia Thornton Snider; Anupam B. Jena; Mark T. Linthicum; Refaat A. Hegazi; Jamie S. Partridge; Chris LaVallee; Darius N. Lakdawalla; Paul E. Wischmeyer*

10 **TRANSPLANTATION**
Il trapianto polmonare per l'ipersensibilità alle polmoniti
*Ryan M. Kern; Jonathan P. Singer; Laura Koth; Joshua Mooney; Jeff Golden; Steven Hays; John Greenland; Paul Wolters; Emily Ghio; Kirk D. Jones; Lorriana Leard; Jasleen Kukreja; Paul D. Blanc*

19 **ASTHMA**
Effetti del calo ponderale sulla responsività delle vie aree in adulti obesi affetti da asma. Il calo ponderale porta ad una reversibilità dell'asma?
*Smita Pakhale; Justine Baron; Robert Dent; Katherine Vandemheen; Shawn D. Aaron*

28 **BRONCHIECTASIS**
Ruolo dell'infezione virale nelle riacutizzazioni polmonari bronchiectasiche negli adulti. Uno studio prospettico
*Yong-hua Gao; Wei-jie Guan; Gang Xu; Zhi-ya Lin; Yan Tang; Zhi-min Lin; Yang Gao; Hui-min Li; Nan-shan Zhong; Guo-jun Zhang; Rong-chang Chen*

**CONTEMPORARY REVIEWS IN CRITICAL CARE MEDICINE**

37 Ventilazione meccanica per asma severa
*James Leatherman*

**CONTEMPORARY REVIEWS IN SLEEP MEDICINE**

48 Trattamento chirurgico dell'OSA negli adulti
*David F. Smith; Aliza P. Cohen; Stacey L. Ishman*

**PULMONARY, CRITICAL CARE, AND SLEEP PEARLS**

59 Uomo di 52 anni con palpitazioni ed un nodulo polmonare solitario
*Arooj S. Kayani; Richard D. Sue*

# REVINTY® ELLIPTA® 92/22

**fluticasone furoato/vilanterolo**
**92 microgrammi/22 microgrammi**
polvere per inalazione, pre-dosata

# REVINTY® ELLIPTA® 184/22

**fluticasone furoato/vilanterolo**
**184 microgrammi/22 microgrammi**
polvere per inalazione, pre-dosata

REVI 15 25 - Dep. in AIFA in data 05/05/2015

FARMINDUSTRIA
Linee Guida per l'Informazione Scientifica
www.it.sgs.com

# Effetto dell'utilizzo ospedaliero di un supplemento nutrizionale orale sulla durata di ricovero, costo, e riospedalizzazione a 30 giorni in pazienti Medicare con BPCO

*Julia Thornton Snider, PhD; Anupam B. Jena, MD, PhD; Mark T. Linthicum, MPP; Refaat A. Hegazi, MD, PhD, MPH; Jamie S. Partridge, PhD, MBA; Chris LaVallee, MS; Darius N. Lakdawalla, PhD; Paul E. Wischmeyer, MD*

**INTRODUZIONE:** La BPCO è una delle principali cause di morte e disabilità negli Stati Uniti. I pazienti con BPCO sono ad alto rischio di carenza nutrizionale che è associata a declino della funzione respiratoria, della massa corporea magra, della forza e della funzione immunitaria. Sebbene l'integrazione nutrizionale orale (ONS) sia stata associata a miglioramenti in alcuni di questi aspetti, l'impatto di ONS ospedaliere sul rischio di nuovo ricovero, durata del ricovero (LOS) e costo tra i pazienti ospedalizzati, non è nota.

**METODI:** Utilizzando il database Premier Research, in primo luogo abbiamo identificato pazienti Medicare di ≥ 65 anni di età, ricoverati in ospedale con una diagnosi principale di BPCO. Abbiamo quindi individuato ospedalizzazioni con utilizzo di ONS e abbiamo usato l'abbinamento con indice di propensione per confrontare LOS, costi di ospedalizzazione e tassi di riammissione a 30 giorni, in un campione di confronto uno-a-uno di ONS e ricoveri non-ONS. Per ulteriore bias di selezione tra i pazienti con ONS, abbiamo usato anche l'analisi delle variabili strumentali per studiare l'associazione di ONS con i risultati dello studio. Il modello di covariate ha incluso le caratteristiche del paziente e della struttura sanitaria e un trend temporale.

**RISULTATI:** Su 10.322 ricoveri ONS e 368.097 ricoveri non ONS, è stato creato un campione abbinato uno a uno (n = 14.326). Nella comparazione non aggiustata del campione abbinato, l'uso di ONS è risultato associato a maggiore LOS (8,7 giorni vs 6,9 giorni, p < 0,0001), costi di ospedalizzazione superiori ($ 14.223 vs $ 9340, p < 0,0001) e tassi di riammissione inferiori (24,8% vs 26,6%, p = 0,0116). Tuttavia, nell'analisi delle variabili strumentali, l'uso di ONS è risultato associato con un decremento di 1,9 giorni (21,5%) di LOS, da 8,8 a 6,9 giorni (p < 0,01); una riduzione dei costi di ospedalizzazione di $ 1570 (12,5%), da 12.523 $ a 10.953 $ (p < 0,01); e una diminuzione del 13,1% in probabilità di riammissione a 30 giorni, da 0,34-0,29 (p < 0,01).

**CONCLUSIONI:** L'ONS può essere associata ad una ridotta LOS, costi di ospedalizzazione e rischio di nuovo ricovero in pazienti Medicare ospedalizzati affetti da BPCO.

CHEST Edizione Italiana 2015; 3:1-9

Manoscritto ricevuto il 6 giugno 2014; revisione accettata l'1 ottobre 2014; pubblicato online in originale il 30 ottobre 2014.

**ABBREVIAZIONI:** LOS = durata del ricovero; ONS= supplementazione nutrizionale orale

**AFFILIAZIONI:** Precision Health Economics (Drs Snider and Messrs Linthicum and LaVallee), Los Angeles, CA; the Department of Health Care Policy (Dr Jena), Harvard Medical School, Boston, MA; Abbott Nutrition (Drs Hegazi and Partridge), Columbus, OH; the Leonard D. Schaeffer Center for Health Policy and Economics (Dr Lakdawalla), University of Southern California, Los Angeles, CA; and the University of Colorado School of Medicine (Dr Wischmeyer ), Aurora, CO.

Questo studio è stato presentato precedentemente al 19th Annual International Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), 3 giugno 2014, Montreal, QB, Canada; al 36th European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Congress, 7 settembre 2014, Geneva, Switzerland; e al 10th Congress of the European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS), 19 settembre 2014, Rotterdam, The Netherlands.

**SUPPORTO FINANZIARIO:** È stato fornito supporto per questa ricerca da Abbott Nutrition.

**CORRISPONDENZA:** Anupam B. Jena, MD, PhD, Health Care Policy and Medicine, Harvard Medical School, Department of Health Care

La BPCO è una delle principali cause di morbilità e mortalità, con 14,8 milioni di casi con diagnosi prevalente negli Stati Uniti.[1] La BPCO è associata con il declino progressivo della funzionalità respiratoria, determinata in parte da frequenti esacerbazioni come peggioramenti della malattia.[2,3] Il declino della funzione respiratoria, a sua volta, porta ad aumento del rischio di mortalità,[4,5] ridotta qualità della vita[6-8] e maggiore rischio di disabilità.[2,5,9,10]

La BPCO impone anche un notevole impegno economico. Nel 2010, per esempio, il costo della BPCO negli Stati Uniti è stato stimato a quasi $ 50 miliardi.[2,11] A causa del suo tipico esordio in età avanzata e la sua natura progressiva,[2] la BPCO è fonte di spesa particolarmente grande per Medicare. Nel 2004, rispetto a pazienti di pari età e sesso senza BPCO, i pazienti con BPCO Medicare sono costati circa $ 20.500 (26,0%) in più per costi di assistenza sanitaria.[12] In risposta alla crescente prevalenza e ai grandi costi associati alla BPCO, Medicare sta implementando nuovi obiettivi di qualità ospedaliera progettati specificamente per misurare e migliorare la qualità delle cure fornite ai pazienti con COPD.[13] Tali obiettivi includono un mandato, a partire dal 2015, per ridurre le riammissioni prevenibili tra i pazienti con BPCO. Nel quadro del mandato, ospedali con tassi di riammissione al di sopra del target di rischio previsto saranno tenuti a pagare sanzioni per i ricoveri "in eccesso".[13,14] Alla luce di queste iniziative di qualità e dei pagamenti fissi che gli ospedali ricevono per la gestione dei pazienti ricoverati con riacutizzazione della BPCO, i fornitori devono trovare nuove strategie efficaci per migliorare la qualità delle cure ospedaliere per i pazienti con BPCO.

Ad oggi, gran parte della gestione dei pazienti ospedalizzati con BPCO si è concentrata sull'uso appropriato di broncodilatatori nebulizzati, corticosteroidi sistemici, ossigeno supplementare, e antibiotici.[2,15,16] Tuttavia, queste strategie di gestione trascurano un'importante comorbidità dei pazienti ricoverati in ospedale con BPCO: la carenza nutrizionale. La carenza nutrizionale e il bilancio energetico negativo sono comuni tra i pazienti ospedalizzati affetti da BPCO, in particolare durante le riacutizzazioni,[17-19] e sono stati associati con prognosi peggiore.[20-22] Non a caso, una crescente evidenza suggerisce che gli interventi nutrizionali, come la reintegrazione di vitamina D,[23,24] fibre alimentari[25,26] e la supplementazione nutrizionale orale (ONS),[27-29] sono associati a migliori risultati per i pazienti con BPCO in molti aspetti. In particolare, l'uso ONS è associato ad aumento di peso, massa magra, forza muscolare, percorrenza in 6 minuti e capacità di esercizio nei pazienti con BPCO.[28] Nonostante l'importanza del supporto nutrizionale nei pazienti con BPCO, tuttavia, le attuali linee guida non includono raccomandazioni specifiche per affrontare le carenze nutrizionali in questa popolazione.[16] Inoltre, oltre ai benefici clinici in pazienti con BPCO, il supporto nutrizionale attraverso ONS in altri stati patologici è stato associato a spese ridotte,[30-34] minore durata del ricovero (LOS)[27,35,36] e tassi di nuovo ricovero in pazienti ricoverati.[35-37]

Nonostante gli effetti di carenze nutrizionali sulla morbilità e la mortalità nei pazienti con BPCO e il grande onere dei costi correlati alla BPCO per Medicare, esiste limitata evidenza relativamente all'associazione tra uso ospedaliero di ONS e risultati in pazienti Medicare ospedalizzati affetti da BPCO. Per risolvere questo problema, abbiamo esaminato l'associazione tra l'uso ONS in ospedale e LOS, costo di ospedalizzazione e nuovo ricovero entro 30 giorni, di pazienti Medicare di età ≥ 65 anni ricoverati in ospedale con BPCO.

## Materiali e metodi

### *Fonti di dati*

Il campione in studio è stato ottenuto dal database Premier Research, che contiene le registrazioni di informazioni diagnostiche e di fatturazione, resi anonimi, di 46 milioni di ricoveri in 460 ospedali dal 2000 al 2010. Si stima che copra il 20% di tutti i ricoveri degli Stati Uniti, il database Premier include i dati provenienti da ospedali da piccole a medie dimensioni che servono principalmente le popolazioni urbane in 41 stati, in rappresentanza di tutte le regioni degli Stati Uniti, ed è considerato come rappresentativo dei ricoveri degli Stati Uniti.[38]

### *Disegno dello studio*

Ci siamo concentrati su adulti di età ≥ 65 anni assistiti da Medicare e che avevano un ricovero con una diagnosi principale di BPCO, come indicato dalla *classificazione internazionale delle malattie, Nona revisione, codici Clinical Modification* 491.XX, 492.XX, e 496. Poiché il nostro obiettivo era l'associazione tra uso di ONS e risultati ospedalieri, abbiamo escluso ricoveri che includevano alimentazione artificiale. Sono stati esclusi ricoveri con dati incompleti o che hanno portato a morte. Il nostro campione finale comprendeva 378.419 ricoveri.

### *Misurazioni*

Abbiamo analizzato l'associazione tra uso ospedaliero di ONS e tre outcome: LOS, costi di ospedalizzazione e nuovo ricovero entro

Policy, 180 Longwood Ave A, Boston, MA 02115-5899; e-mail: jena@hcp.med.harvard.edu

**© 2015 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS.** La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

**DOI:** 10.1378/chest.14-1368. CHEST 2015; 147(6):1477-1484

30 giorni. Il costo di ospedalizzazione è stato definito come il costo di ospedalizzazione piuttosto che l'importo rimborsato da Medicare. I costi includevano tutte le forniture, costo del lavoro e gli ammortamenti delle attrezzature. I dati monetari sono stati riportati in dollari e sono stati aggiustati per l'inflazione sulla base dell'indice dei prezzi al consumo medico del Bureau of Labor Statistics.[27] Una riammissione è stata definita come un nuovo ricovero per quella diagnosi che si verificasse entro 30 giorni dalla prima ospedalizzazione per BPCO. Ai fini di riservatezza del paziente, il database Premier non contiene la data esatta di dimissione ma solo il mese e l'anno, quindi la finestra di 30 giorni è stata approssimata, cercando ricoveri successivi nello stesso mese o nel mese successivo.

Il trattamento nello studio è stato definito come qualsiasi utilizzo di ONS durante il ricovero ospedaliero. Poiché non ci sono, nella *Classificazione internazionale delle malattie revisione Nona, Clinical Modification* o Codici di Terminologia Procedurale attuali che identifichino l'uso di ONS, ci siamo basati sulla definizione del database Premier di "integratore alimentare completo, per via orale". I nomi dei prodotti rientrati in questa definizione sono stati controllati manualmente per accuratezza.

Covariate nelle nostre analisi statistiche includevano età, l'età al quadrato, tipo di assicurazione (perché alcuni individui avevano l'assicurazione aggiuntiva oltre Medicare), stato civile, razza, sesso, gli indicatori di tutte le comorbidità nell'indice Charlson,[5,39] la storia di ricoveri nei 6 mesi precedenti, e la fonte di riammissione al ricovero (PS, rinvio del medico, o trasferimento).

### *Analisi statistica*

Ricerche precedenti hanno dimostrato che i pazienti che ricevono ONS sono, in media, più gravi di quelli che non ricevono ONS, non solo sulla base di patologie concomitanti osservate, ma anche su dimensioni non osservabili,[27] ciò conduce alla possibilità di errori di selezione. Per far fronte a questo potenziale bias, abbiamo utilizzato due tecniche: l'abbinamento dell'indice di propensione,[40] per controllare le differenze osservate tra i pazienti trattati con ONS e quelli non trattati, e l'analisi delle variabili strumentali, che è un approccio consolidato negli studi economici per tenere conto delle differenze osservate e non osservate.

Per condurre l'abbinamento dell'indice di propensione, abbiamo usato un modello di regressione logistica per stimare la probabilità di ricevere ONS in funzione delle covariate note in precedenza. Ogni ricovero ONS è stato abbinato al suo più vicino ricovero non ONS. È stata poi effettuata un'analisi di regressione ordinaria dei minimi quadrati sul campione abbinato per determinare l'associazione tra uso ONS ed i tre outcome dello studio (LOS, i costi di ospedalizzazione, e riammissione a 30 giorni), controllando per le covariate rilevate in precedenza. Per un ulteriore controllo dell'eterogeneità della gravità della malattia del paziente, il modello ha anche incluso effetti fissi per gruppi basati sulla durata dei dati di follow-up del paziente: 1 giorno a 1 anno, 1 a 2 anni, 2 a 3 anni, e > 3 anni. Poiché l'aspettativa di vita del paziente poteva non essere generalmente rispettata, la durata di follow-up è servita come rappresentazione dello stato di salute del paziente.

L'abbinamento di indice di propensione è servito a produrre un campione che era più omogeneo in termini di caratteristiche osservate, come l'età, il sesso, la razza, e le comorbidità. È importante sottolineare che, gli studi con indice di propensione possono contribuire ad affrontare confondimenti fra caratteristiche osservabili bilanciando i gruppi di esposizione e di trattamento in base a tali caratteristiche. Le metodiche di indice di propensione non contribuiscono ad affrontare, però, confondimenti nelle caratteristiche non osservabili, come lo stato di salute non misurato e lo status socio-economico, i quali possono essere associati con la propensione a ricevere ONS e con outcome ospedalieri.

Noi, quindi, abbiamo anche effettuato un'analisi delle variabili strumentali sul campione corrispondente. L'analisi delle variabili strumentali può contribuire ad affrontare bias di selezione non randomizzata in trattamento con uno strumento che è correlato con il trattamento ma per il resto non correlato ai risultati. Ad esempio, una delle prime illustrazioni di analisi di variabili strumentali in un contesto clinico era una analisi retrospettiva osservazionale dell'associazione tra trattamenti più intensivi per infarto miocardico acuto (cioè, rivascolarizzazione coronarica vs trombolisi) e mortalità.[41] Dato che i soggetti a più alto rischio di mortalità è probabile che ricevano più frequentemente trattamenti intensivi (producendo così una correlazione positiva tra le due variabili), lo studio ha utilizzato la distanza differenziale da un ospedale in grado di effettuare intervento percutaneo coronarico (PCI) come fonte di randomizzazione di pazienti a più vs meno trattamento intensivo (cioè, la distanza era una variabile strumentale). Lo studio ha dimostrato che la distanza del paziente da un sito in grado di eseguire PCI era fortemente correlata con l'intensità con la quale un paziente con infarto miocardico acuto è stato trattato ma non correlato con lo stato di salute osservato. Pertanto, la distanza differenziale a siti che effettuavano PCI erano effettivamente un modo efficace di randomizzare pazienti a diverse propensioni di ricevere un trattamento intensivo. Questa analisi ha fornito dati coerenti con dimostrazioni di studi clinici controllati randomizzati, ovvero che la terapia intensiva è associata con esiti di mortalità migliori.

Nello spirito di questa dimostrazione, abbiamo valutato il fatto che ci potesse essere una variabilità significativa tra ospedali sulla probabilità che i pazienti ricevessero ONS. Abbiamo definito il nostro strumento come la quantità di ricoveri in un determinato ospedale in un dato trimestre che non hanno comportato alcun uso ONS. In particolare, questo strumento è stato definito in tutti gli episodi in ospedale, e non solo quelli che coinvolgono pazienti Medicare anziani con BPCO, e, di conseguenza, era improbabile, in questa analisi, che fossero correlati allo stato di salute dei pazienti. Dettagli sulla validazione degli strumento sono presentati nell'Appendice 1. Altre ricerche hanno fatto affidamento su variazioni in modalità di pratica del provider per individuare gli effetti causali dei trattamenti.[42-44] È importante sottolineare che, anche se l'analisi delle variabili strumentali può contribuire ad affrontare confondimenti causati da covariate non misurate, non può essere considerata in sostituzione di disegni di studio sperimentali randomizzati.

Per facilitare il confronto dei risultati del modello con l'abbinamento di indice di propensione, le analisi di regressione delle variabili strumentali sono state condotte utilizzando le stesse covariate di quelle utilizzate nella analisi dell'indice di propensione (Per il confronto di queste analisi vedi e-Appendice 1). Riguardo alle analisi di costo, le regressioni sono state eseguite sul logaritmo naturale del costo ospedalizzazione per tenere conto di errori eteroschedastici. I risultati sono stati poi trasformati di nuovo in dollari utilizzando il Duan's smearing estimator.[45] Valori di P a due code ≤ 5% sono stati considerati statisticamente significativi.

## Risultati

ONS è stato somministrato in 10.322 su 378.419 ricoveri (2,7%). I pazienti trattati con ONS erano, in media, 6 mesi più vecchi (p < 0,0001), più frequentemente avevano avuto un precedente ricovero nei 6 mesi precedenti (50,7% vs 41,2%, p < 0,0001) e meno probabilità di essere dimessi a domicilio (38,7% vs 59,4%, p < 0,0001) (Tabella 1). I ricoveri in cui sono state somministrate ONS erano di più lunga durata (media LOS, 8,8 giorni vs 5,2 giorni, p < 0,0001), di maggior costo ($ 14.405 vs $ 7832, p < 0,0001) e con maggiore probabilità di riospedalizzazione (29,6% vs 25,3%, p < 0,0001).

**TABELLA 1** ] Statistiche descrittive su utilizzo di ONS, campioni completi e parziali[a]

| | Tutti i ricoveri per BPCO | | | Ricoveri per BPCO abbinati | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Caratteristiche | ONS (n = 10.322) | Non-ONS (n = 368.097) | Valore p[b] | ONS (n = 7163) | Non-ONS (n = 7163) | Valore p[b] |
| Età, media (DS), aa | 76,7 (6,9) | 76,2 (6,9) | < 0,0001 | 76,7 (6,9) | 76,7 (6,9) | 0,8099 |
| Sesso | | | | | | |
| Maschile | 4398 (42,6) | 158.984 (43,2) | 0,4647 | 3021 (42,2) | 3069 (42,9) | 0,4339 |
| Femminile | 5924 (57,4) | 209.108 (56,8) | … | 4142 (57,8) | 4093 (57,1) | … |
| Razza | | | | | | |
| Bianca | 8265 (80,1) | 279.032 (75,8) | < 0,0001 | 5748 (80,3) | 5778 (80,7) | 0,2005 |
| Afroamericana | 583 (5,7) | 25.514 (6,9) | … | 406 (5,7) | 406 (5,7) | … |
| Ispanica | 284 (2,8) | 10.683 (2,9) | … | 209 (2,9) | 240 (3,4) | … |
| Altre | 1190 (11,5) | 52.868 (14,4) | … | 800 (11,2) | 739 (10,3) | … |
| Durata del ricovero, media (DS), gg | 8,8 (8,0) | 5,2 (5,8) | < 0,0001 | 8,7 (8,3) | 6,9 (23,3) | < 0,0001 |
| Costo del ricovero, media (DS), $ | 14.405 (18.415) | 7832 (8443) | < 0,0001 | 14.223 (18.914) | 9340 (15.078) | < 0,0001 |
| Riospedalizzazione a 30 gg | 3054 (29,6) | 93.168 (25,3) | < 0,0001 | 1774 (24,8) | 1906 (26,6) | 0,0116 |
| Dimissione a domicilio | 3998 (38,7) | 218.652 (59,4) | < 0,0001 | 2850 (39,8) | 3580 (50,0) | < 0,0001 |
| Ricovero nei precedenti 6 mesi | 5234 (50,7) | 151.611 (41,2) | < 0,0001 | 3239 (45,2) | 3234 (45,2) | 0,9331 |
| Ricovero da PS | 7258 (70,3) | 271.241 (73,7) | < 0,0001 | 5091 (71,1) | 5073 (70,8) | 0,7405 |
| Indice di Charlson, media (DS) | 3,18 (2,4) | 3,17 (2,2) | 0,8111 | 3,21 (2,4) | 3,16 (2,4) | 0,2109 |
| Comorbidità di Charlson | | | | | | |
| Scompenso cardiaco | 903 (8,8) | 33.793 (9,2) | 0,1335 | 654 (9,1) | 667 (9,3) | 0,7074 |
| Congestizio malattie vascolari | 3281 (31,8) | 112.341 (30,5) | 0,0058 | 2349 (32,8) | 2377 (33,2) | 0,6188 |
| Periferiche malattie cerebrovascolari | 1040 (10,1) | 36.063 (9,8) | 0,3482 | 740 (10,3) | 729 (10,2) | 0,7619 |
| Malattie cerebrovascolari | 582 (5,6) | 14.949 (4,1) | < 0,0001 | 419 (5,9) | 406 (5,7) | 0,6411 |
| Demenza | 430 (4,2) | 11,097 (3,0) | < 0,0001 | 301 (4,2) | 278 (3,9) | 0,3292 |
| Malattie reumatiche e del connettivo | 276 (2,7) | 10.110 (2,8) | 0,6559 | 182 (2,5) | 183 (2,6) | 0,9577 |
| Ulcera peptica | 195 (1,9) | 4731 (1,3) | < 0,0001 | 137 (1,9) | 149 (2,1) | 0,4735 |
| Malattie epatiche modeste | 152 (1,5) | 3746 (1,0) | < 0,0001 | 103 (1,4) | 91 (1,3) | 0,3857 |
| Diabete senza complicanze | 1872 (18,1) | 89.003 (24,2) | < 0,0001 | 1328 (18,5) | 1301 (18,2) | 0,5601 |
| Diabete con complicanze | 179 (1,7) | 8283 (2,3) | 0,0005 | 131 (1,8) | 115 (1,6) | 0,3035 |
| Paraplegia e emiplegia | 43 (0,42) | 899 (0,2) | 0,0005 | 26 (0,4) | 25 (0,4) | 0,8884 |

*(Continua)*

**TABELLA 1** *(continua)*

| Caratteristiche | Tutti i ricoveri per BPCO | | | Ricoveri per BPCO abbinati | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ONS (n = 10.322) | Non-ONS (n = 368.097) | Valore p[b] | ONS (n = 7163) | Non-ONS (n = 7163) | Valore p[b] |
| Malattie renali | 808 (7,8) | 35.900 (9,8) | < 0,0001 | 572 (8,0) | 546 (7,6) | 0,4180 |
| Neoplasie | 832 (8,1) | 19.672 (5,3) | < 0,0001 | 587 (8,2) | 597 (8,3) | 0,7616 |
| Neoplasia epatica moderato grave | 27 (0,3) | 420 (0,1) | < 0,0001 | 16 (0,2) | 13 (0,2) | 0,5771 |
| Neoplasia metastatica | 265 (2,6) | 5285 (1,4) | < 0,0001 | 182 (2,5) | 159 (2,2) | ... |
| AIDS/HIV | 4 (0,0) | 88 (0,0) | 0,3400 | 4 (0,1) | 4 (0,1) | 1,0000 |

I dati sono mostrati come N. (%) ameno altra indicazione. ONS = supplementazione nutrizionale orale.
[a]Il campione esclude alimentazione parenterale. Le definizioni di "ricovero nei precedenti 6 mesi" e "riospedalizzazione a 30 giorni" sono approssimate poiché i dati originali sono espressi solo come mesi o anni.
[b]$\chi^2$ test per variabili categoriche e test t di Student per variabili continue.

Utilizzando l'abbinamento dell'indice di propensione, per abbinare ogni ricovero ONS al suo più vicino ricovero non ONS ospedaliero, è stato ottenuto un campione confrontabile uno a uno di 14.326 ricoveri. Dopo l'abbinamento non è rimasta alcuna differenza statisticamente significativa nelle covariate. Tuttavia, sono rimaste differenze statisticamente significative nei risultati. Ad esempio, l'uso ONS è risultato associato a più LOS (8,7 giorni vs 6,9 giorni, p < 0,0001) e ad un aumento dei costi di ospedalizzazione ($ 14.223 vs $ 9,340, p < 0,0001). L'uso di ONS è risultato associato a tassi più bassi di riospedalizzazione nel campione abbinato (24,8% vs 26,6%, p = 0,0116), anche se data la loro maggiore gravità di malattia, questo risultato potrebbe essere stato determinato da una maggiore percentuale di pazienti persi al follow-up fra i ricoveri ONS (ad esempio a causa di morte o di ricovero in una struttura diversa). Questa possibilità è stata presa in considerazione nella analisi di riammissione descritta successivamente.

L'analisi delle variabili strumentali è stata utilizzata dopo aggiustamento delle covariate nei campioni abbinati per valutare eventuali bias di selezione per le caratteristiche non osservabili (Tabella 2). In questo approccio, l'uso di ONS è stato associato con una riduzione del 21,5% di LOS (6,87 giorni contro 8,75 giorni, p < 0,01).

Allo stesso modo, l'ONS era associata ad una riduzione del costo di ricovero di 1.570 dollari, o del 12,5% ($ 10.953 vs $ 12,523, p < 0,01). Dato che il costo medio per fornire ONS è stata di $ 88 per ricovero[27] (compresi altre spese associate e le spese di manodopera), questo suggerisce che l'uso di ONS era conveniente, generando una riduzione dei costi ospedalieri di quasi $ 18 per ogni $ 1 speso per fornire ONS. Nell'analisi di riammissione per variabili strumentali, l'uso di ONS era associato ad una riduzione della probabilità riammissione a 30 giorni del 13,1% (0,291 vs 0,335, p < 0,01).

## Discussione

I pazienti con BPCO sono cronicamente ad alto rischio di carenza nutrizionale,[21] deleteria per il muscolo, intestino e funzione immunitaria.[46-48] Le riacutizzazioni sono ulteriormente complicate da bilancio energetico alterato a causa di riduzioni di assunzione introito calorico e aumento della spesa energetica metabolica a riposo.[17] Entrambi i fatti suggeriscono che il supporto nutrizionale durante i periodi di riacutizzazioni di BPCO potrebbe avere il potenziale di migliorare i risultati. Sebbene l'ONS sia stata associata a migliori risultati tra i pazienti con BPCO,[27,33,35-37] il ruolo di

**TABELLA 2** ] Effetto dell'utilizzo di ONS sui risultati a livello ospedaliero

| Risultati | Durata del ricovero | Costo per episodio | Riospedalizzazione a 30 gg, probabilità |
|---|---|---|---|
| Effetto di ogni utilizzo di ONS | −1,88[a] | −1570[a] | −0,0439[a] |
| ES | 0,71 | 41,8 | 0,0162 |
| Risultati previsti senza ONS | 8,75 d | $12.523 | 0,335 |
| Risultati previsti con ONS | 6,87 d | $10.953 | 0,291 |
| Variazioni determinate dall'uso di ONS, % | −21,5 | −12,5 | −13,1 |
| N° di osservazioni | 14.326 | 14.326 | 11.712 |

I risultati della regressione di un campione corrispondente di ricoveri ONS abbinati 1: 1 a ricoveri non ONS sulla propensione a ricevere ONS. Lo strumento è una percentuale di ricoveri in un determinato ospedale in un dato trimestre che comportano l'uso ONS. Per i costi episodio, variabile dipendente nelle regressioni è log dei costi di ospedalizzazione. I costi sono denominati in dollari US 2010. I costi di ospedalizzazione stimati sono stati ottenuti con il Duan's smearing estimator. Per l'analisi di riospedalizzazione, la finestra di riospedalizzazione di 30-gg è approssimativa perché i dati originali erano solo in mese o anno; il campione di riospedalizzazione è stato limitato ai ricoveri che possono essere monitorati per il follow-up. L'SE prende in considerazione ripetute osservazioni nello stesso individuo. Vedi Tabella 1 per l'espansione delle abbreviazioni.
[a]Significatività a livello dell'1%.

ONS ospedaliera nel ridurre LOS, costi e rischi di riammissione tra i pazienti ospedalizzati, non è nota. Il nostro studio suggerisce che l'uso di ONS tra i pazienti ospedalizzati con BPCO è associata a riduzioni di LOS di 1,9 giorni (21,5%) ($p < 0,01$), riduzione dei costi di ospedalizzazione di 1.570 dollari (12,5%) ($p < 0,01$), e riduzione di riospedalizzazione a 30 giorni del 13,1% (da 0,335 a 0,291) ($p < 0,01$). Questa risultati posso generare l'ipotesi derivata, da confermare con evidenze in studi randomizzati, di una capacità di ONS di migliorare il bilancio energetico negativo durante i periodi di riacutizzazione di BPCO.[17-19]

Oltre ai benefici clinici di ridotta LOS e tassi di riospedalizzazione suggeriti dal nostro studio, i nostri risultati hanno importanti implicazioni politiche visti gli attuali sforzi di Medicare di migliorare la qualità delle cure, riducendo i costi. In particolare, i nostri risultati suggeriscono la possibilità che l'aumento della somministrazione di ONS negli ospedali potrebbe ridurre i costi delle cure dei pazienti con BPCO, ma anche diminuire il loro rischio di essere penalizzati per il superamento degli obiettivi di Medicare di riospedalizzazione rispetto al rischio. Dato che il costo totale di ONS è stato stimato in soli $ 88 per il ricovero in ospedale,[27] le nostre stime di riduzione dei costi in ospedale e di riduzione del rischio di sanzioni per riammissione suggeriscono che ONS può essere altamente redditizio.

I nostri risultati sono coerenti con quelli di studi precedenti che suggeriscono un beneficio clinico e riduzione dei costi di assistenza sanitaria associati all'uso di ONS. Myint e coll.[34] hanno rilevato che l'ONS è associata a riduzioni in LOS di 3,8 giorni. Gariballa e coll.[35] hanno trovato che l'uso di ONS era associato a riduzioni dei ricoveri del 27% nei pazienti di età ≥ 65 anni. Norman e coll.[36] e Cawood e coll.[49] hanno anche scoperto che l'uso di ONS è stato associato con ridotte riospedalizzazioni. Valutando i risultati tra pazienti ricoverati adulti nel database Premier, Philipson e coll.[27] hanno rilevato che l'uso di ONS era associato a riduzioni in LOS del 21,0%, in costi ospedalieri del 21,6%, e nella probabilità di riospedalizzazione del 6,7%.

Tuttavia, le evidenze esistenti sui benefici dell'ONS nella BPCO sono contrastanti. Fino a poco tempo fa, metanalisi e revisioni sistematiche della letteratura sulla supplementazione nutrizionale hanno rilevato poche prove di beneficio per i pazienti con COPD.[50,51] Una revisione sistematica di studi clinici randomizzati controllati sulla supplementazione nutrizionale nella BPCO di Ferreira e coll.,[28] tuttavia, suggerisce una crescente evidenza che l'uso di ONS è associato ad un miglioramento dei risultati nei pazienti con BPCO, anche se i loro risultati sono non univoci. Questi risultati sono basati su 17 studi, per un totale di 632 partecipanti. Anche se non siamo in grado di conoscere i dati antropometrici o gli endpoint clinici, il nostro campione corrispondente di 14.326 pazienti ospedalizzati con BPCO rende questo studio il più grande su questo argomento, a nostra conoscenza.

Inoltre, il nostro studio potrebbe essere il primo a valutare l'associazione tra utilizzo di ONS e costi ospedalieri tra i pazienti con BPCO negli Stati Uniti. Tuttavia, gli studi in altri paesi suggeriscono che l'ONS è costo efficace.[30,32] Nel Regno Unito, ad esempio, il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ha concluso che l'ONS è prezioso per i pazienti malnutriti e ha pubblicato le linee guida raccomandandone l'uso da parte dei medici.[52]

Il nostro studio ha utilizzato un approccio con variabili strumentali per cercare di affrontare il fatto che gli individui che ricevono ONS sono suscettibili di essere più gravi sia per parametri osservati che non osservati. L'approccio con variabili strumentali confronta i ricoveri ONS con i ricoveri non ONS in cui la decisione di fornire ONS è basata sulla inclinazione della struttura a fornirla, piuttosto che sulle caratteristiche del paziente. Questo determina una sperimentazione più reale, nel tentativo di simulare la randomizzazione in bracci di trattamento e di controllo basati su la propensione degli ospedali a fornire ONS. La notevole differenza nei risultati tra confronti non corretti e analisi di variabili strumentali può riflettere il grado di errore di selezione: Dopo aver impiegato le variabili strumentali, la direzione dell'effetto su ogni risultato è stata corretta (e-Appendice 1).

Il nostro studio ha diversi limiti. In primo luogo, anche se lo strumento dell'analisi variabile può, in teoria, riportare a condizioni basali le variabili confondenti, non può trasformare dati osservazionali non sperimentali in evidenze da trial randomizzato. Abbiamo eseguito test di validità dello strumento che ha dimostrato che gli ospedali con l'utilizzo alto o basso di ONS non erano significativamente diversi su molti parametri, ciò riduce il rischio di variabili confondenti non misurate. Come per ogni analisi di variabili strumentali, però, non possiamo escludere la possibilità di confondimenti. Ad esempio, gli ospedali con elevati tassi di ONS possono avere programmi di screening della malnutrizione e possono essere più abituati a gestire la nutrizione. Se è così, i nostri effetti stimati dell'uso di ONS possono essere interpretati come il riflesso dell'impatto di politiche ospedaliere che promuovono il supporto nutrizionale tra i pazienti in fase acuta ospedalizzati. Pertanto, i nostri risultati possono essere visti solo come ipotesi preliminari indicative di possibili effetti dell'utilizzo di ONS su tassi di LOS, costi e frequenza di riospedalizzazione. È necessario uno studio randomizzato per confermare questi risultati, ma può essere difficile da eseguire per problemi etici connessi con la motivazione di una ritenuta necessità di supporto nutrizionale di pazienti bisognosi di questa supplementazione da parte dei fornitori.

Un secondo limite del nostro studio è che i dati Premier derivano da documenti amministrativi dell'ospedale. Essa, quindi, non contiene dettagli clinici, come risultati di test di laboratorio e misure dello stato nutrizionale, che sarebbero importanti nella valutazione della nostra analisi.

In sintesi, il nostro studio suggerisce che l'uso di ONS è associato a ridotto LOS, costi ospedalieri, e tassi di riammissione in pazienti con BPCO. Lo screening per la malnutrizione in pazienti ospedalizzati con BPCO e la somministrazione di ONS in pazienti malnutriti e a rischio di nutrizione, può offrire significativi benefici per la salute dei pazienti, così come vantaggi economici per gli ospedali e per il programma Medicare. È necessaria evidenza in un trial randomizzato per confermare queste ipotesi.

## Conclusioni

Il nostro studio suggerisce che l'uso di ONS tra i pazienti Medicare ospedalizzati con BPCO è associato a ridotti LOS, costi di ospedalizzazione, e rischio di riospedalizzazione a 30 giorni. L'ONS può offrire un'opportunità agli ospedali per ridurre i costi e migliorare la qualità delle cure.


## Riconoscimenti

**Contributo degli autori:** J.T.S. è garante della correttezza e della completezza del contenuto di questo manoscritto, compresi i dati e le analisi. J. T. S., M. T. L., R. A. H., J. S. P., C. L., e D. N. L. ha contribuito alla ideazione e progettazione della ricerca; J. T. S., A. B. J., M. T. L., R. A. H., J. S. P., C. L., D. N. L., e P. E. W. ha contribuito alla analisi e l'interpretazione dei dati; J. T. S. e A. B. J. hanno contribuito alla stesura dell'articolo presentata; e M. T. L., R. A. H., J. S. P., C. L., DNL, e P. E. W. ha contribuito alla revisione critica del manoscritto per importante contenuto intellettuale, ha fornito l'approvazione finale della versione da pubblicare, e ha accettato di essere responsabile di tutti gli aspetti del lavoro nel garantire che le questioni relative alla accuratezza o l'integrità di qualsiasi parte del lavoro fossero adeguatamente indagate e risolte.

**Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi:** Gli autori hanno riferito a *CHEST* i seguenti conflitti di interessi: Drs Snider, Jena, e Lakdawalla e signori Linthicum e LaVallee detengono posizioni in Precision Economia Sanitaria, che ricevono pagamenti di consulenza da Abbott Nutrition e altre compagnie scientifiche. Drs Hegazi e Partridge sono dipendenti di Abbott Nutrition, che ha finanziato lo studio. Dr Wischmeyer ha lavorato come consulente occasionale e/o relatore per Abbott Nutrition, Baxter Healthcare Corp, Fresenius Medical Care, Nestlé, Nutricia nel corso degli ultimi 3 anni nel settore di ottimizzazione della nutrizione clinica. Riceve finanziamenti per la ricerca per lavori sulla nutrizione in patologie e infortuni dal National Institutes of Health (R01 GM078312 e R34 HL109369), il Dipartimento della Difesa statunitense, l'American Association bruciare, e Fresenius Medical Care.

**Ruolo degli sponsor:** Abbott Nutrition ha fornito un contributo sul tema della ricerca e commenti sul manoscritto.

**Altri contributi:** Gli autori ringraziano Akua Boateng, MBS, MPH, e Jacquelyn Chou, MPP, MPL, di Precision Health Economics per il sostegno alla ricerca.

**Ulteriori informazioni:** La e-Appendice è reperibili nell'area "Materiali Supplementari" dell'articolo online.

## Bibliografia


1. National Heart Lung and Blood Institute. *Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2012.
2. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2014 update. GOLD website. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2014_Feb07.pdf. Published 2014. Accessed August 5, 2014.
3. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370(9589): 765-773.
4. Hallin R, Gudmundsson G, Suppli Ulrik C, et al. Nutritional status and long-term mortality in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2007;101(9): 1954-1960.
5. Liu Y, Croft JB, Anderson LA, Wheaton AG, Presley-Cantrell LR, Ford ES. The association of chronic obstructive pulmonary disease, disability, engagement in social activities, and mortality among US adults aged 70 years or older, 1994-2006. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9: 75-83.
6. Esteban C, Quintana JM, Moraza J, et al. Impact of hospitalisations for exacerbations of COPD on health-related quality of life. *Respir Med*. 2009;103(8): 1201-1208.
7. Hesselink AE, van der Windt DA, Penninx BW, et al. What predicts change in pulmonary function and quality of life in asthma or COPD? *J Asthma*. 2006; 43(7):513-519.
8. Miravitlles M, Ferrer M, Pont A, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004;59(5):387-395.
9. Thornton Snider J, Romley JA, Wong KS, Zhang J, Eber M, Goldman DP. The disability burden of COPD. *COPD*. 2012;9(5):513-521.
10. Rennard S, Decramer M, Calverley PMA, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J*. 2002;20(4):799-805.
11. Robinson AB, Stogsdill JA, Lewis JB, Wood TT, Reynolds PR. RAGE and tobacco smoke: insights into modeling chronic obstructive pulmonary disease. *Front Physiol*. 2012;3:301.
12. Menzin J, Boulanger L, Marton J, et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a US Medicare population. *Respir Med*. 2008;102(9):1248-1256.
13. Readmissions Reduction Program. Centers for Medicare and Medicaid Services website. http://www.cms.gov/Medicare/Medicare-Fee-for-Service-Payment/AcuteInpatientPPS/Readmissions-Reduction-Program.html. Published 2013. Accessed March 10, 2014.
14. *Insights for Improvement: Advancing COPD Care Through Quality Measurement*. Washington, DC: National Committee for Quality Assurance; 2009.
15. Ford ES, Croft JB, Mannino DM, Wheaton AG, Zhang X, Giles WH. COPD surveillance—United States, 1999-2011. *Chest*. 2013;144(1):284-305.
16. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al; American College of Physicians; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*. 2011;155(3):179-191.
17. Vermeeren MA, Schols AM, Wouters EF. Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD. *Eur Respir J*. 1997;10(10):2264-2269.
18. Sundvall P, Grönberg A, Hulthen L, Slinde F. Energy and nutrient intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease hospitalized owing to an acute exacerbation. *Scand J Nutr*. 2005;49(3):116-121.
19. Creutzberg EC, Wouters EFM, Vanderhoven-Augustin IML, Dentener MA, Schols AMWJ. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(4 pt 1):1239-1245.
20. Marinari S, Manigrasso MR, De Benedetto F. Effects of nutraceutical diet integration, with coenzyme Q10 (Q-Ter multicomposite) and creatine, on dyspnea, exercise tolerance, and quality of life in COPD patients with chronic respiratory failure. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8(1):40.
21. Rogers RM, Donahoe M, Costantino J. Physiologic effects of oral supplemental feeding in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. A randomized control study. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(6):1511-1517.
22. Schols AM. Nutrition as a metabolic modulator in COPD. *Chest*. 2013;144(4): 1340-1345.
23. Herr C, Greulich T, Koczulla RA, et al. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. *Respir Res*. 2011;12:31.
24. Hornikx M, Van Remoortel H, Lehouck A, et al. Vitamin D supplementation during rehabilitation in COPD: a secondary analysis of a randomized trial. *Respir Res*. 2012;13:84.
25. Fonseca Wald EL, van den Borst B, Gosker HR, Schols AM. Dietary fibre and fatty acids in chronic obstructive pulmonary disease risk and progression: a systematic review. *Respirology*. 2014;19(2): 176-184.
26. Varraso R, Willett WC, Camargo CA Jr. Prospective study of dietary fiber and risk of chronic obstructive pulmonary disease among US women and men. *Am J Epidemiol*. 2010;171(7):776-784.
27. Philipson TJ, Snider JT, Lakdawalla DN, Stryckman B, Goldman DP. Impact of oral nutritional supplementation on hospital outcomes. *Am J Manag Care*. 2013;19(2):121-128.
28. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD000998.
29. Vermeeren MA, Wouters EF, Geraerts-Keeris AJ, Schols AM. Nutritional support in patients with chronic obstructive pulmonary disease during hospitalization for an acute exacerbation; a randomized controlled feasibility trial. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1184-1192.
30. Norman K, Pirlich M, Smoliner C, et al. Cost-effectiveness of a 3-month intervention with oral nutritional supplements in disease-related malnutrition: a randomised controlled pilot study. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(6):735-742.
31. Dalal AA, Christensen L, Liu F, Riedel AA. Direct costs of chronic obstructive pulmonary disease among managed care patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:341-349.
32. Freijer K, Nuijten MJ, Schols JM. The budget impact of oral nutritional supplements for disease related malnutrition in elderly in the community setting. *Front Pharmacol*. 2012;3:78.
33. Freijer K, Nuijten MJ. Analysis of the health economic impact of medical nutrition in the Netherlands. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(10):1229-1234.
34. Myint MW, Wu J, Wong E, et al. Clinical benefits of oral nutritional supplementation for elderly hip fracture patients: a single blind randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2013;42(1): 39-45.
35. Gariballa S, Forster S, Walters S, Powers H. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nutritional supplementation during acute illness. *Am J Med*. 2006;119(8):693-699.
36. Norman K, Kirchner H, Freudenreich M, Ockenga J, Lochs H, Pirlich M. Three month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality of life in malnourished patients with non-neoplastic gastrointestinal disease—a randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2008;27(1):48-56.
37. Stratton RJ, Hébuterne X, Elia M. A systematic review and meta-analysis of the impact of oral nutritional supplements on hospital readmissions. *Ageing Res Rev*. 2013;12(4):884-897.
38. Lindenauer PK, Pekow PS, Lahti MC, Lee Y, Benjamin EM, Rothberg MB. Association of corticosteroid dose and route of administration with risk of treatment failure in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2010;303(23): 2359-2367.
39. ZuWallack RL, Haggerty MC, Jones P. Clinically meaningful outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 2004;117(suppl 12A): 49S-59S.

40. Rubin DB. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann Intern Med*. 1997;127(8 pt 2):757-763.
41. McClellan M, McNeil BJ, Newhouse JP. Does more intensive treatment of acute myocardial infarction in the elderly reduce mortality? Analysis using instrumental variables. *JAMA*. 1994;272(11):859-866.
42. Earle CC, Tsai JS, Gelber RD, Weinstein MC, Neumann PJ, Weeks JC. Effectiveness of chemotherapy for advanced lung cancer in the elderly: instrumental variable and propensity analysis. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):1064-1070.
43. Fang G, Brooks JM, Chrischilles EA. A new method to isolate local-area practice styles in prescription use as the basis for instrumental variables in comparative effectiveness research. *Med Care*. 2010;48(8):710-717.
44. Kaplan C, Zhang Y. Assessing the comparative-effectiveness of antidepressants commonly prescribed for depression in the US Medicare population. *J Ment Health Policy Econ*. 2012;15(4): 171-178.
45. Duan N. Smearing estimate: a nonparametric retransformation method. *J Am Stat Assoc*. 1983;78(383):605-610.
46. Chandra RK, Kumari S. Effects of nutrition on the immune system. *Nutrition*. 1994;10(3):207-210.
47. Efthimiou J, Fleming J, Gomes C, Spiro SG. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(5): 1075-1082.
48. van der Hulst RR, von Meyenfeldt MF, van Kreel BK, et al. Gut permeability, intestinal morphology, and nutritional depletion. *Nutrition*. 1998;14(1):1-6.
49. Cawood AL, Elia M, Stratton RJ. Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements. *Ageing Res Rev*. 2012;11(2):278-296.
50. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS. Nutritional support for individuals with COPD: a meta-analysis. *Chest*. 2000;117(3):672-678.
51. Ferreira I, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein R. Nutritional intervention in COPD: a systematic overview. *Chest*. 2001;119(2):353-363.
52. National Collaborating Centre for Acute Care (UK). *Nutrition Support for Adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition*. London, England: National Collaborating Centre for Acute Care at The Royal College of Surgeons of England; 2006.

# Il trapianto polmonare per l'ipersensibilità alle polmoniti

*Ryan M. Kern, MD; Jonathan P. Singer, MD, MPH; Laura Koth, MD; Joshua Mooney, MD; Jeff Golden, MD; Steven Hays, MD; John Greenland, MD, PhD; Paul Wolters, MD; Emily Ghio, MSc; Kirk D. Jones, MD; Lorriana Leard, MD, FCCP; Jasleen Kukreja, MD, MPH; Paul D. Blanc, MD, MSPH, FCCP*

**BACKGROUND:** L'ipersensibilità alle polmoniti (HP) è una patologia polmonare interstiziale (ILD) mediata da un antigene inalante. Una malattia avanzata può necessitare del trapianto polmonare. Non ci sono studi pubblicati che riportano risultati del trapianto polmonare nelle HP. Abbiamo caratterizzato i risultati delle HP a confronto con i pazienti sottoposti a trapianto polmonare per fibrosi polmonare idiopatica (IPF).

**METODI:** Per identificare i casi di HP, abbiamo revisionato i documenti per tutti i casi di trapianto polmonare per ILD presso il nostro istituto dal 2000 al 2013. Abbiamo messo a confronto le caratteristiche cliniche, la sopravvivenza ed i rigetti acuti e cronici per i riceventi di trapianto polmonare con HP rispetto ai pazienti con IPF. Dunque abbiamo revisionato le diagnosi di HP scoperte solo tramite reperti anatomo patologici post-espianto e osservati attraverso l'evidenza di ricorrenti HP post-trapianto. La sopravvivenza è stata confrontata usando la curva di Kaplan Meier e la regressione secondo Cox.

**RISULTATI:** Abbiamo analizzato 31 soggetti con HP e 91 con IPF tra 183 casi sottoposti a trapianto polmonare per ILD. La sopravvivenza a 1,3 e 5 anni dopo il trapianto polmonare nelle HP rispetto a IPF era rispettivamente di 96%, 89% e 89% vs 86%, 67% e 49%. I soggetti con HP hanno manifestato un ridotto rischio di morte in confronto ai soggetti con IPF (hazard ratio, 0,25; 95% CI, 0,08-0,74; p = 0,013). Di 31 casi, la diagnosi di HP è stata inaspettatamente fatta dall'espianto in cinque (16%). Due soggetti hanno sviluppato ricorrenti HP nell'allotrapianto.

**CONCLUSIONI:** Complessivamente, i soggetti con HP avevano un'eccellente sopravvivenza a medio-lungo termine dopo trapianto polmonare e, rispetto agli IPF, un ridotto rischio di morte. Le HP possono essere scoperte inizialmente solo dalla revisione di reperti anatomopatologici da espianto. In particolare, le HP possono ricorrere nell'allotrapianto.

CHEST Edizione Italiana 2015; 3:10-18

Manoscritto ricevuto il 25 giugno 2014; revisione accettata il 10 ottobre 2014; pubblicato online in originale l'1 novembre 2014.

**ABBREVIAZIONI:** BOS = sindrome da bronchiolite obliterante; fBOS = assenza di sindrome da bronchiolite obliterante; HP = polmoniti da ipersensibilità, ILD = patologia polmonare interstiziale; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; LT = trapianto polmonare; TBBx = campione bioptico trans bronchiale, UNOS = United Network for Organ Sharing

**AFFILIAZIONI:** Division of Pulmonary, Critical Care, Allergy, and Sleep Medicine (Drs Kern, Singer, Koth, Golden, Hays, Greenland, Wolters, Leard, and Blanc and Ms Ghio), Department of Pathology, Pulmonary Pathology and Cytopathology (Dr Jones), Division of Cardiothoracic Surgery (Dr Kukreja), and Division of Occupational and Environmental Medicine (Dr Blanc), University of California San Francisco, San Francisco; and the Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr Mooney), Stanford University, Palo Alto, CA.

Il Dr kern è attualmente presso il Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic (Rochester, MN).

**SUPPORTO FINANZIARIO:** Dr Kern ha ricevuto finanziamenti dal National Institutes of Health [Grant 5T32HL007185-37]. Dr singer ha ricevuto una donazione dall'università per studiare l'impatto della fragilità pre-operatoria e la sarcopenia sui risultati dopo trapianto polmonare. Nessun salario di supporto era a disposizione. Il Dr Singer ha anche ricevuto finanziamenti donati da National Heart, Lung, and Blood Institute [Grant K23 HL111115]. Questo lavoro è stato supportato in parte da Health Resources and Services Administration [contract 234-2005-37011C].

**CORRISPONDENZA:** Ryan Kern, MD, 200 First St SW, Rochester, MN 55905; e-mail: ryanmkern@gmail.com

**© 2015 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS.** La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

**DOI:** 10.1378/chest.14-1543. CHEST 2015; 147(6):1558-1565

L'ipersensibilità alle polmoniti (HP) è una patologia polmonare interstiziale (ILD) rara e complessa innescata da un antigene inalante, con multipli agenti causativi noti.[1-9] Il trattamento è primariamente finalizzato ad identificare ed escludere gli antigeni implicati.[1,10-11] L'identificazione degli agenti offensivi, dunque, si è ottenuto solo in circa il 40% dei casi.[1,12] Dunque, una sottocategoria di pazienti sviluppa una progressiva fibrosi ed ha un alto rischio di mortalità.[13] Il trapianto polmonare (LT) può essere considerato in casi del genere.

Dunque la sopravvivenza mediana dopo LT è approssimativamente di 5 anni, c'è una significativa eterogeneità nei risultati che dipendono dall'indicazione di questo intervento.[14] Criticamente, nessuno studio ha riportato la sopravvivenza dopo LT per HP, dunque precludendo un consiglio terapeutico sul rischio specifico di mortalità post-operatorio dovuto a questa condizione. Inoltre, poiché le HP sono innescate da fattori ambientali, la stimolazione continua di antigeni teoricamente può condurre alla recidiva della patologia o all'accelerato fallimento del trapianto nonostante la terapia immunosoppressiva, aumentando le questioni riguardo la sopravvivenza diagnosi-specifica. Per indirizzare queste mancanze di conoscenze, abbiamo valutato i risultati in chiave clinica dopo LT per HP in confronto a pazienti che sono stati sottoposti a trapianto polmonare per fibrosi polmonare idiopatica (IPF). Abbiamo ipotizzato che non c'è nessuna differenza nella sopravvivenza dopo LT per HP rispetto alla IPF. Dunque abbiamo valutato altre misure dei risultati clinicamente importanti, includendo la diagnosi di HP in seguito ad LT basata sui reperti anatomopatologici espiantati e le ricorrenti di HP nell'allotrapianto, un fenomeno non riportato precedentemente.

## Materiali e metodi

### *Popolazione studio ed identificazione dei soggetti*

Abbiamo eseguito uno studio di coorte retrospettivo di tutti i pazienti sottoposti a LT per HP tra il 1 gennaio 2000 ed il 1 luglio 2013 presso la University of California San Francisco. Il follow-up è continuato fino al 31 dicembre 2013. I soggetti sottoposti ad LT per IPF durante lo stesso periodo di tempo sono stati selezionati come riferimenti. Lo studio è stato approvato come parte di un protocollo revisionato istituzionalmente per la valutazione dei risultati di LT nel nostro centro (institutional review board number 13-10676). Alcuni di questi dati sono stati presentati in forma di abstract.[15-17]

I potenziali soggetti sono stati identificati dalla revisione di un elenco di diagnosi presentate alla United Network for Organ Sharing (UNOS). Abbiamo identificato i soggetti trapiantati secondo i codici dell'elenco di diagnosi seguiti dalla UNOS: HP (codice 420), patologia granulomatosa polmonare (109); patologia polmonare occupazionale (1610); IPF (1604); polmonite interstiziale (453); altre fibrosi polmonari (1613); altro (1999). In modo significativo per questo studio, le diagnosi UNOS non riflettono necessariamente il più recente consenso clinico prima di LT né sono tipicamente riviste se la revisione della patologia polmonare dopo LT identifica una patologia diversa da quelle elencate. Abbiamo valutato una classificazione sbagliata alla luce di questi fattori. Con esperti in ILD, radiologia polmonare e patologia polmonare abbiamo ricontrollato le note cliniche pre-trapianto disponibili, le immagini radiologiche ed i campioni bioptici di chirurgia toracica video-assistita. Quando i dati pre-LT hanno rispecchiato la diagnosi di consenso di HP prodotta dalla nostra commissione multidisciplinare[18] ILD della University of California San Francisco usando criteri stabiliti per la diagnosi di HP,[12] abbiamo assegnato quella diagnosi (Figura 1). Quando i reperti anatomo patologici erano suggestivi di HP ma un consenso pre-LT di HP non era determinato, il caso era ripresentato al gruppo. Basandoci su questo approccio, erano stati identificati ultimamente 31 casi di HP. Abbiamo usato le linee-guida dell'American Thoracic Society/ European Respiratory Society[19] per identificare la popolazione con IPF (n = 91) fra i pazienti sottoposti ad LT.

### *Trattamento post-trapianto*

Come riportato precedentemente,[20] tutti i pazienti presso la University of California San Francisco erano sostenuti da un regime di immunosoppressione con prednisone, tacrolimus, microfenalato mofetile e sottoposti a sorveglianza per trapianto allogenico (spirometria, TC torace e broncoscopia con biopsia transbronciale) per valutare un rigetto acuto otto volte nei primi 24 mesi post-operatori (e-Appendice 1).

### *Misure cliniche*

Le variabili pre-LT, che includono i dati demografici, l'esposizione all'antigene, la storia di fumo, il BMI, la spirometria, la pressione media in arteria polmonare, la percentuale di quota polmonare, l'uso cronico di steroidi orali ed il tipo di LT (mono o bilaterale), erano stati riassunti attraverso una cartella riassuntiva ed il registro UNOS. L'esposizione all'antigene era classificata in aerea, microbica o non conosciuta (nessun sospetto antigene identificato). I fattori dei donatori riassunti includono l'età ed il tempo ischemico. Abbiamo definito come ricorrenti HP la presenza dei seguenti parametri: evidenza di ostruzione all'esame spirometrico, probabile esposizione all'antigene, evidenza

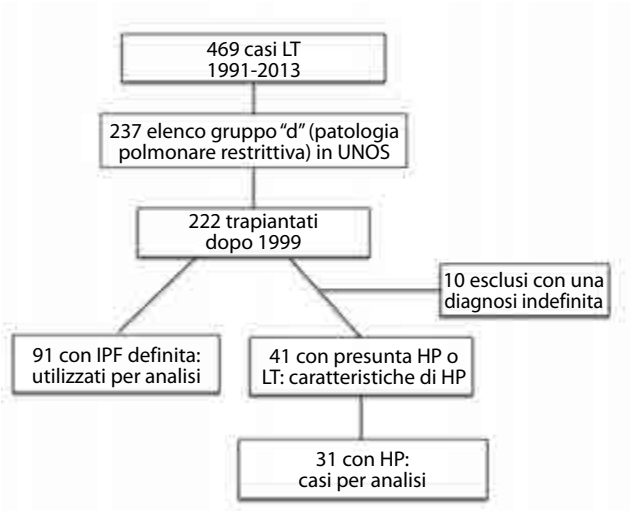

469 casi LT
1991-2013
237 elenco gruppo "d" (patologia polmonare restrittiva) in UNOS
222 trapiantati dopo 1999
10 esclusi con una diagnosi indefinita
91 con IPF definita: utilizzati per analisi
41 con presunta HP o LT: caratteristiche di HP
31 con HP: casi per analisi

Figura 1 – *Identificazione dei soggetti con HP o IPF. Gruppo "D" = UNOS elenco gruppo di diagnosi codificato per patologia polmonare restrittiva; HP = polmoniti da ipersensibilità; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; LT = trapianto polmonare; UNOS = United network for Organ Sharing.*

alla TC di nuove aree a vetro smerigliato o air trapping e granulomi scarsamente formati, osservati nel campione bioptico transbronchiale, nessuno spiegato dall'infezione.

### *Risultati*

Il nostro principale risultato dello studio era il tempo di morte o il retrapianto. Le condizioni vitali erano ottenute da una revisione della Social Security master Death Index e analisi di cartelle. I risultati secondari includevano la percentuale di rigetto acuto e l'assenza di bronchiolite obliterante (fBOS). Il rigetto cellulare acuto era definito come ≥ A2 avendo bisogno di trattamento nel primo anno, fBOS come minore dello stadio 1.[22]

### *Analisi statistica*

Le caratteristiche al basale erano confrontate con il test $\chi^2$ o con il test di Wilcoxon. La sopravvivenza e fBOS erano stimate usando il metodo di Kaplan-Meier. L'uguaglianza dei fattori di sopravvivenza era testata con il test dei ranghi logaritmici. La relazione multivariara di Cox era usata per misurare il rischio relativo di morte corretta per il sesso, il tipo di LT (mono o bilaterale), il BMI, il livello di creatinina, l'età ed il rigetto acuto che richiedeva il trattamento nel primo anno dopo LT. L'incidenza del rigetto acuto era confrontato usando il test $\chi^2$. Abbiamo dunque messo a confronto l'elenco delle diagnosi di HP della UNOS in confronto alla nostra ultima determinazione diagnostica, calcolando la sensibilità diagnostica UNOS e l'intervallo di confidenza relativo del 95%.

## Risultati

### *Caratteristiche del soggetto*

Di 406 LT presentati, 31 erano per HP (7,6%). Confrontati con soggetti con IPF, quelli con HP erano più frequentemente donne (48% vs 28%, p = 0,03), avevano un più basso FVC% predetto (38% vs 505, p < 0,001) e più probabilmente assumevano corticosteroidi nel periodo dell'LT (77% vs 49%, p = 0,007) (Tabella 1). Non ci sono differenze statisticamente significative tra i gruppi nell'età, razza/etnia, non fumatori, BMI, livello di creatinina, pressione media in arteria polmonare, punteggio di allocazione quota polmonare, età del donatore, tempo ischemico o LT mono vs bilaterale (tutti p > 0,10). Nella coorte HP, una aumentata esposizione era identificata in 12 di 31 pazienti (39%). Di questi, otto erano stati esposti agli uccelli, tre alle muffe e uno alla corteccia del legno, possibilmente sequoia, una nota causa di HP.[23]

**TABELLA 1** ] Caratteristiche basali per 122 soggetti sottoposti a trapianto polmonare per HP o IPF

| Caratteristiche basali | HP (n = 31) | IPF (n = 91) | Valore p |
|---|---|---|---|
| Età | 56,9 ± 9,4 | 59,7 ± 7,7 | 0,19 |
| Sesso maschile | 16 (51,6) | 66 (72,5) | 0,032[a] |
| Razza | | | 0,50 |
| Bianca, non ispanica | 24 (77,4) | 70 (76,9) | |
| Ispanica | 5 (16,1) | 9 (9,9) | |
| Altro | 2 (6,5) | 12 (2,2) | |
| Esposizione | | | … |
| Uccelli | 8 (25,8) | n/a | |
| Microbica | 4 (12,9) | n/a | |
| Non nota | 19 (61,3) | n/a | |
| Non fumatori | 16 (51,6) | 52 (57,1) | 0,59 |
| BMI | 25,6 ± 4,1 | 26,1 ± 3,9 | 0,50 |
| Livello creatinina | 0,83 ± 0,23 | 0,90 ± 0,26 | 0,20 |
| $FEV_1$ % predetto | 42,1 ± 14,1 | 54,4 ± 16,8 | < 0,001[a] |
| FVC % predetto | 37,6 ± 12,5 | 49,9 ± 16,1 | < 0,001[a] |
| $FEV_1$/FVC | 0,85 | 0,84 | 0,44 |
| PAP media, mmHg | 23,0 ± 8,9 | 22,8 ± 9,6 | 0,92 |
| Percentuale di quota polmonare | 56,3 ± 14,9 | 56,5 ± 19,4 | 0,42 |
| Steroidi cronici orali prima del trapianto | 24 (77,4) | 43 (49,4) | < 0,05[a] |
| Età del donatore | 33,4 ± 14,6 | 32,7 ± 13,4 | 0,81 |
| Trapianto bilaterale | 27 (87,1) | 68 (74,7) | 0,15 |
| Tempo ischemico | 5,47 ± 0,96 | 5,50 ± 1,41 | 0,91 |

I dati presentati come media ± SD o numero (%). HP = polmonite da ipersensibilità; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; PAP = pressione in arteria polmonare.
[a]Statisticamente significativi come p ≤ 0,05.

*Diagnosi di HP*

Di 31 casi diagnosticati di HP prima del trapianto, ce ne erano quattro per cui la diagnosi secondo la classifica UNOS non era conforme al consenso clinico riflesso nell'archivio medico. La diagnosi di HP era fatta dopo LT in altri cinque soggetti (16%) solo dopo rivalutazione dei reperti anatomopatologici di espianto. In ciascuno di questi cinque casi, la presunta diagnosi prima di LT era IPF. In tre di questi casi la diagnosi non era confermata prima del trapianto, sebbene le HP erano classificate nella diagnosi differenziale nelle note cliniche. Un'identificabile esposizione alla muffa era sospettata in un soggetto solo dopo LT ed un altro soggetto si era creduto che avesse avuto un'esposizione agli uccelli sotto forma di piume. Dunque di 31 casi, solo 19 avevano una diagnosi di HP classificata UNOS (sensibilità 61%, 95% CI, 42%-78%). Dei 26 soggetti con una diagnosi di HP pre-trapianto,i reperti anatomo-patologici di espianto avevano riscontrato lesioni patologiche classiche di HP in 22 (85%), un pattern di polmonite interstiziale non-specifica in due (8%) ed una polmonite interstiziale usuale con alcuni suggestivi risultati di HP in due (8%).

*Ricorrenti HP*

Ricorrenti HP in due dei 31 soggetti (6%). Si pensava che un terzo dei pazienti avesse possibili ricorrenti HP basate su granulomi malformati identificati al campione bioptico transbronchiale (TBBx) con nessuna sorgente di infezione. Da quel momento non siamo stati capaci di confermare un'esposizione ad un antigene sospettato, questo caso non ha soddisfatto i nostri rigorosi criteri per la recidiva (vedi la sezione Materiali e metodi).

Il primo soggetto sottoposto ad LT monolaterale destro nel gennaio 2006 a 60 anni in seguito a forte esposizione occupazionale agli alberi, possibilmente sequoia.[23] Dopo LT, è ritornato a vivere in una zona molto alberata. Sei mesi dopo LT, il suo $FEV_1$ si era ridotto da 2,96 L a 2,63 L e la TC torace mostrava nuove aree di air trapping. Il BAL era negativo per infezione o linfocitosi, il TBBx mostrava granulomi malformati e nessun rigetto. Dopo 4 settimane l'allontanamento da questa residenza ed il rapido aumento di prednisone, il $FEV_1$ del paziente era ritornato al basale. Un mese dopo il ritorno nella setssa residenza il suo $FEV_1$ si era ridotto di nuovo, ripetuto il TBBx a 7 e 9 mesi post-LT mostrava di nuovo granulomi malformati. Per sfuggire all'esposizione all'antigene il paziente si trasferiva in un ambiente deserto con una conseguente risoluzione dei granulomi su tutte le successive valutazioni TBBx. Egli attualmente non presenta sindrome da bronchiolite obliterante (BOS) a 7 anni dopo LT.

Il secondo soggetto sottoposto a LT bilaterale nel marzo 2009 a 49 anni, in seguito ad esposizione alla muffa e agli uccelli. La seriologia HP era positiva in entrambi. Durante il terzo anno post-LT, il paziente sviluppava una progressiva dispnea ed un declino del $FEV_1$ con una TC che dimostrava air trapping. La broncoscopia con BAL ed il TBBx eseguite due volte in un mese dimostravano linfocitosi (24% e 29% rispettivamente; CD4.CD8, 0,7), granulomi scarsamente formati e microbiologia negativa. Il soggetto riferiva una nuova esposizione al posarsi dei colombi al di fuori della sua finestra. Il prednisone veniva aumentato per un mese, poi scalato. La spirometria era stabile, ma non c'era nessun miglioramento. Invece le successive valutazioni TBBx non avevano dimostrato nessuna recidiva di granulomi, lei era stata impossibilitata a trasferirsi per motivi finanziari. A 5 anni da LT , la paziente aveva BOS al terzo grado, probabilmente correlato alle ricorrenti HP.

Il terzo soggetto con possibili ricorrenti HP, ma non rientrava nella definizione del nostro studio, aveva un'esposizione cronica alle piume pre-LT. Il decorso post-LT era stato complicato con una riduzione del $FEV_1$, che ha probabilmente un'eziologia multifattoriale. Nove mesi post-LT, si era notato un singolo granuloma malformato alla TBBx, ma la TC non evidenziava air trapping o altre caratteristiche consistenti in HP.

*Sopravvivenza*

La sopravvivenza dopo LT era significativamente migliore nel gruppo HP rispetto al gruppo IPF (p = 0,005): a 1, 3 e 5 anni era rispettivamente 96%, 89% e 89% per HP

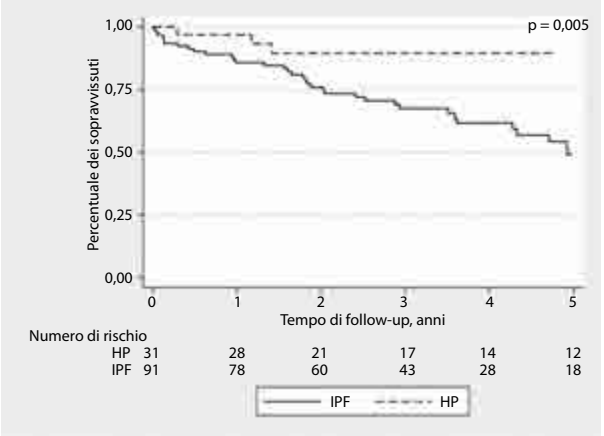



Figura 2 – *Sopravvivenza dopo trapianto per HP in confronto ad IPF. Piano di stratificazione Kaplan Meier di pazienti sottoposti a trapianto polmonare per HP o IPF. Il risultato era morte o re-trapianto durante il periodo di studio. Vedere la legenda della Figura 1 per l'espansione delle abbreviazioni.*

**TABELLA 2** ] Sopravvivenza calcolata con l'analisi univariata e multivariata dopo LT in confronto HP con IPF

| Variabili | HR | 95% CI | Valore p |
|---|---|---|---|
| Analisi univariata | | | |
| Diagnosi di HP | 0,25 | 0,09-0,71 | 0,009[a] |
| Sesso maschile | 1,28 | 0,64-2,54 | 0,488 |
| LT bilaterale | 0,33 | 0,18-0,61 | < 0,001[a] |
| BMI, per 5 unità | 1,63 | 1,10-2,42 | 0,016[a] |
| Età, per 5 anni | 1,29 | 1,05-1,58 | 0,016[a] |
| Creatinina, per 0,1 mg/dL | 1,20 | 1,07-1,34 | 0,002[a] |
| Non fumatori | 1,21 | 0,66-2,24 | 0,534 |
| Rigetto acuto (almeno un episodio trattato nel primo anno dopo LT) | 1,49 | 0,80-2,80 | 0,209 |
| Analisi multivariata[b] | | | |
| Diagnosi di HP | 0,25 | 0,08-0,74 | 0,013[a] |
| LT bilaterale | 0,32 | 0,16-0,64 | 0,001[a] |
| BMI, per 5 unità | 1,79 | 1,17-2,73 | 0,080 |
| Età, per 5 anni | 1,17 | 0,95-1,45 | 0,151 |
| Livelli di creatinina, per 0,1 mg/dl | 1,13 | 1,00-1,28 | 0,059 |
| Rigetto acuto | 0,73 | 0,35-1,49 | 0,385 |

HR = hazard ratio. Vedere Tabella 1 per l'espansione di altre abbreviazioni.
[a]Statisticamente significativa una p ≤ 0,05.
[b]L'analisi multivariata include tutte le variabili elencate in questo sottotitolo.

vs rispettivamente 86%, 67% e 49% per IPF (Figura 2). Il tempo medio nel follow-up per i sopravvissuti nelle coorti HP e IPF era 3,6 anni (25%, 1,7 anni, 75%, 6,8 anni) e 3,3 anni (25%, 2,3 anni, 75%, 5,8 anni) rispettivamente (p = 0,89). Dopo modifiche delle

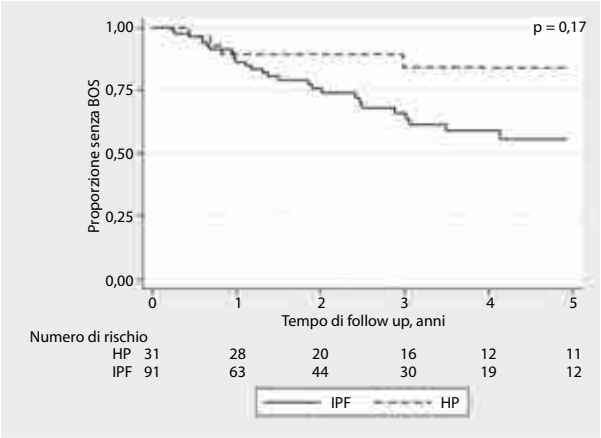



Figura 3 – *Assenza di BOS per HP in confronto con IPF. Piano di stratificazione Kaplan Meier di pazienti sottoposti a trapianto per HP o IPF. Il risultato era assenza di BOS. Il numero totale di rischio esclude i non sopravvissuti. BOS = sindrome da bronchiolite obliterante. Vedere Figura 1 per l'espansione di altre abbreviazioni.*

covarianti, quelli con HP presentavano una riduzione di quattro volte del rischio relativo per morte rispetto a quelli con IPF (hazard ratio, 0,25, 95% CI, 0,08-0,74; p = 0,0139 (Tabella 2).

### *Rigetto acuto e BOS*

Il rigetto acuto che richiedeva il trattamento nel primo anno era comunemente più basso per HP rispetto a IPF (10% vs 31%, p = 0,03). Comunque non vi erano differenze statisticamente significative in fBOS tra i gruppi HP e IPF (p = 0,17) (Figura 3). A 1, 3 e 5 anni le percentuali di fBOS erano rispettivamente 89%, 84% e 84% per HP in confronto a 86%, 66% e 55% rispettivamente per IPF.

## Discussione

La diagnosi di HP è difficoltosa, e perfino quando confermata patologicamente (alcune volte solo dopo trapianto), l'insulto iniziale resta spesso oscuro. Abbiamo nuovamente identificato le HP come un gruppo selezionato di condizioni respiratorie che possono accadere nell'allotrapianto. Dunque, nello studio di coorte a singolo centro, abbiamo trovato che la sopravvivenza per HP in seguito a LT è eccellente e supera quella dei pazienti con IPF. Comunque i pazienti con HP hanno un'esagerata risposta immunitaria agli agenti inalanti in confronto ai pazienti IPF (il prototipo ILD sottoposto a LT), i casi HP manifestavano una percentuale più bassa di rigetto acuto ed una percentuale più bassa di BOS, anche se non statisticamente signicativa.

La migliore sopravvivenza a favore di HP rispetto a IPF abbiamo osservato che aumenti la possibilità che le vere anormalità immunologiche che sottostanno alla patogenesi HP può procurare un vantaggio nel successo del post-LT. In questa ottica, è notevole che la percentuale di rigetto acuto in HP è approssimativamente del 10%. La media internazionale per il rigetto acuto che richiede trattamento nel primo anno per tutti i soggetti sottoposti a LT è del 30% (simile alla percentuale nel nostro gruppo IPF).[14] Mentre non è statisticamente significativo, i soggetti con HP erano leggermente più giovani e molto più probabilmente sottoposti al trapianto polmonare bilaterale (rispetto al monolaterale), entrambi fattori associati ad un aumento della sopravvivenza dopo trapianto.[24] Nonostante il controllo di questi fattori nel nostro modello di sopravvivenza calcolato dall'analisi multivariata, è possibile che qualche beneficio della sopravvivenza nella coorte HP può essere attribuito alle differenze nell'età e il tipo di trapianto o altri fattori di confusione non misurati.

La ricorrente patologia primaria dopo trapianto allogenico può presentarsi in sarcoidosi, linfangioleiomiomatosi, proteinasi alveolare polmonare, istiocitosi polmonare a cellule di Langerans, panbronchiolite diffusa, polmonite interstiziale desquamativa, polmonite interstiziale a cellule giganti ed enfisema correlata ad $\alpha_1$ antitripsina.[25-35] L'HP può essere aggiunta all'elenco.

Nei pazienti trapiantati per sarcoidosi, la scoperta di granulomi al campione bioptico transbronchiale può essere clinicamente insignificante.[36,37] In contrasto, il rilevamento di granulomi al campione bioptico transbronchiale da pazienti dopo LT per HP dovrebbe far scattare argomentazioni cliniche con urgente revisione della potenziale esposizione all'antigene e la considerazione di cambiamenti nell'ambiente del paziente, il regime immunosoppressivo ed il monitoraggio allogenico programmato. I polimorfismi associato al complesso maggiore di istocompatibilità di classe 2, includendo l'antigene umano leucocitario DR e DQ, erano associati ad un accresciuto rischio per HP,[38,39] suggestivo di un ruolo per la risposta adattativa. La ricorrenza di HP può essere associata ad un'autoimmunità persistente, una risposta immune de novo, o altri fattori non immuni.

Nell'HP, prevenendo e trattando la patologia ricorrente è una sfida se l'esposizione non può essere identificata ed evitata. In due nostri casi di patologia ricorrente, c'era una risoluzione patologica dei granulomi ed un miglioramento o stabilizzazione nella spirometria dopo trattamento aggiuntivo di corticosteroidi. Nondimeno, un soggetto trasferito in un nuovo stato e che era rimasto libero da BOS, mentre il soggetto che era impossibilitato a traslocare presentava ora un'avanzata BPOS possibilmente correlata alla ricorrente HP.

In cinque soggetti, l'iniziale diagnosi di HP era stata effettuata solo dopo revisione dei reperti anatomopatologici di espianto. A livello patologico, l'HP classicamente è associata con granulomi malformati, fibrosi peribronchiolare e polmoniti interstiziali.[40] Per il nostro studio, in assenza di un'esposizione, abbiamo richiesto reperti anatomopatologici di espianto per dimostrare questi risultati per assegnare la diagnosi se l'HP non era stata diagnosticata dalla nostra commissione multidisciplinare ILD prima di LT. A livello patologico, l'HP può manifestarsi in un'usuale polmonite interstiziale o polmonite interstiziale non-specifica, in aggiunta a un pattern di risultati misti.[40-42] Dunque, è probabile che anche con la nostra revisione addizionale dei reperti espiantati, abbiamo sottostimato la vera prevalenza di HP. Una serie che valuta la diagnosi patologica di polmoni nativi in 175 riceventi LT scopre due inaspettati casi di HP.[43] Un altro studio di 46 soggetti basato sui criteri dell' America Thoracic Society ha trovato che 20 (43%) aveva un HP cronico da una valutazione della storia di esposizione, campione bioptico di chirurgia toracoscopica video-assistita e reperti anatomopatologici di espianto.[44] Durante questi studi, le nostre scoperte hanno evidenziato una sfida nel diagnosticare HP cronica avanzata ed hanno evidenziato l'utilità dell'esecuzione della revisione dei reperti anatomopatologici di espianto dopo LT per ILD fibrotica.

Sebbene ci siano limitazioni intrinseche verso studio monocentrico su una serie di pazienti che erano sottoposti ad LT, noi abbiamo avuto accesso a tutti i dati contenuti disponibili per massimizzare diagnosi accurate di HP o IPF. Ulteriormente, siamo stati capaci di seguire longitudinalmente ciascun soggetto e la loro potenziale esposizione, offrendo l'opportunità di diagnosticare le HP ricorrenti. La registrazione dei dati può essere immensamente valutabile con la stima della dimensione del campione e di dati del multi centro; dunque, la fonte è anche vulnerabile ad un'errata classificazione diagnostica. In caso di LT, l'elenco delle diagnosi può non riflettere i più recenti consensi clinici pre-LT né tipicamente cambiare i lavori sulla patologia dell'espianto. In accordo con la registrazione dei dati, ci sono stati 125 casi di LT per HP negli Stati Uniti durante il nostro periodo di studio.[45] Sulla base delle nostre ricerche, questo può essere una considerevole sottostima.

Le limitazioni del nostro studio devono moderare l'interpretazione delle ricerche. Dovuto all'ampia varietà di antigeni irritanti associati ad HP, l'eziologia varia da regione a regione. Dato che questo è uno studio monocentrico, è possibile che i risultati possano differire da altri centri. Approssimativamente l'8% dei trapianti nel nostro centro erano per HP, in confronto al < 1% di tutta la nazione nello stesso periodo di tempo (e anche un aumentando del doppio la prevalenza dovrebbe essere considerato più basso di quanto abbiamo trovato).[45] Anche con la nostra alta prevalenza, 31 casi continuano a limitare la nostra capacità di investigare ampiamente i potenziali cofattori al di là delle caratteristiche demografiche, sebbene essi non spieghino le differenze che abbiamo osservato. Tuttavia il punteggio di allocazione polmonare non differiva sostanzialmente in questa analisi dallo stato HP. Noi non siamo in una posizione di stimare sistematicamente l'interrelazione tra il punteggio di allocazione polmonare e differenti diagnosi tra sottoinsiemi di ILD. Un'altra

potenziale limitazione dello studio è una riduzione nel tempo del nostro Istituto di biopsie transbronchiali post-trapianto guidate dai protocolli che possono scoprire asintomatiche risposte granulomatose che potrebbero riflettere ricorrenti HP, sebbene un declino clinicamente rilevante della funzione polmonare potrebbe guidare una valutazione diagnostica. In particolare, un campione più grande ed un più lungo follow-up possono aiutare a chiarire il potenziale ruolo della BOS in HP correlate alle differenze di sopravvivenza. Identificando le HP nell'ambientazione delle fibrosi avanzate può essere veramente impegnativo, ma i nostri risultati indicano che è importante stabilire la diagnosi di HP per una proposta prognostica, potenzialmente terapeutica per entrambi prima e dopo trapianto polmonare.

## Conclusioni

Il trapianto polmonare è un opzione importante per candidati selezionati con HP avanzata, cronica, ma un'identificazione accurata dei candidati non è lineare. In modo importante l'HP può recidivare nell'allotrapianto ed ha un impatto negativo sui risultati clinici. Dunque, è importante la vigilanza per l'esposizione continua agli antigeni e la recidiva della patologia dopo LT per HP. La sopravvivenza totale dopo LT in questo gruppo è buona e sembra essere migliore rispetto a IPF, la più comune indicazione ILD per LT. Inoltre, il meno frequente rigetto acuto cellulare nel primo anno dopo LT per HP e la potenziale ridotta percentuale di BOS dovrebbero essere studiati per quello che possono significare questi fenomeni in termini di vantaggi di sopravvivenza.

## Riconoscimenti

**Contributo degli autori:** R. M. K. aveva pieno accesso a tutti i dati dello studio ed ha la responsabilità per l'integrità dei dati e l'accuratezza dell'analisi dei dati. R. M. K. ha contribuito a scrivere l'articolo ed era servito come autore principale; J. P. S., K. D. J. e P. D. B. hanno contribuito al concetto dello studio; R. M. K., L. K., J. M., J. Golden, S. H., J. Greenland, P. W., E. G., K. D. J. E L. L. hanno contribuito al disegno dello studio; J. P. S. e P. D. B. hanno contribuito all'analisi dei dati; L. K., J. M., J. Golden, S. H., J. Greenland, P. W., E. G., L. L. e J. K. hanno contribuito alla raccolta dei dati; R. M. K., L. K., J. M., J. Golden, S. H., J. Greenalnd, P. W., E. G., K. D. J., L. L. e J. K. hanno contribuito a preparare il manoscritto.

**Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi:** Gli autori hanno riferito a *CHEST* i seguenti conflitti di interessi: il Dr Wolters ha ricevuto un supporto economico da Genentech Inc. I restanti autori hanno riferito che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

**Ruolo degli sponsor:** Gli sponsors non hanno nessun ruolo nel disegno dello studio, la raccolta e l'analisi dei dati o la preparazione del manoscritto.

**Altri contributi:** Alcuni dei dati riportati sono stati forniti da United Network for Organ Sharing come appaltatore per Organ Procuremente and Transplantation Network (OPTN). L'interpretazione e la presentazione di questi dati sono responsabilità degli autori ed in nessun modo dovrebbero essere visti come politica ufficiale o interpretazione dall'OPTN o dal governo US. In aggiunta, l'argomento non necessariamente riflette il punto di vista delle politiche del Department of Health and Human Services, né fa menzione di nomi e prodotti commerciali o organizzazioni patrocinate dal governo US. Gli autori ringraziano il team del trapianto polmonare UCFS per la loro assistenza nel trattamento di questi pazienti e per la raccolta di alcuni di questi dati. Noi anche vogliamo dire grazie ai nostri pazienti.

**Ulteriori informazioni:** La e-Appendix è reperibile nell'area "Materiali Supplementari" dell'articolo online.

## Bibliografia

1. Selman M, Pardo A, King TE Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(4): 314-324.
2. Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Muñoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(2):110-130.
3. Chan AL, Juarez MM, Leslie KO, Ismail HA, Albertson TE. Bird fancier's lung: a state-of-the-art review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;43(1-2):69-83.
4. Malmberg P, Rask-Andersen A, Rosenhall L. Exposure to microorganisms associated with allergic alveolitis and febrile reactions to mold dust in farmers. *Chest*. 1993;103(4):1202-1209.
5. Mangione EJ, Huitt G, Lenaway D, et al. Nontuberculous mycobacterial disease following hot tub exposure. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(6):1039-1042.
6. Yoshizawa Y, Ohtsuka M, Noguchi K, Uchida Y, Suko M, Hasegawa S. Hypersensitivity pneumonitis induced by toluene diisocyanate: sequelae of continuous exposure. *Ann Intern Med*. 1989;110(1):31-34.
7. Bernstein DI, Lummus ZL, Santilli G, Siskosky J, Bernstein IL. Machine operator's lung. A hypersensitivity pneumonitis disorder associated with exposure to metalworking fluid aerosols. *Chest*. 1995;108(3):636-641.
8. Fishwick D. New occupational and environmental causes of asthma and extrinsic allergic alveolitis. *Clin Chest Med*. 2012;33(4):605-616.
9. Zacharisen MC, Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis and related conditions in the work environment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(4): 769-786.
10. Fernández Pérez ER, Swigris JJ, Forssén AV, et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2013;144(5): 1644-1651.
11. Zacharisen MC, Schlueter DP, Kurup VP, Fink JN. The long-term outcome in acute, subacute, and chronic forms of pigeon breeder's disease hypersensitivity pneumonitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88(2):175-182.
12. Mooney JJ, Elicker BM, Urbania TH, et al. Radiographic fibrosis score predicts survival in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2013;144(2):586-592.
13. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM, et al. The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med*. 2004;116(10): 662-668.
14. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al; International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(10):1073-1086.
15. Kern R, Singer J, Jones K, et al. Recurrence of hypersensitivity pneumonitis after lung transplantation. *Chest*. 2013;144(4_MeetingAbstracts): 432A.
16. Kern R, Singer JP, Koth LL, et al. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. *J Investig Med*. 2014;62(1):183.
17. Kern RM, Singer JP, Koth LL, et al. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014:189:A5172.
18. Flaherty KR, Andrei A-C, King TE Jr, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: do community and academic physicians agree on diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(10):1054-1060.
19. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.
20. Sottile PD, Iturbe D, Katsumoto TR, et al. Outcomes in systemic sclerosis-related lung disease after lung transplantation. *Transplantation*. 2013;95(7): 975-980.
21. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(12):1229-1242.
22. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(3):297-310.
23. Cohen HI, Merigan TC, Kosek JC, Eldridge F. Sequoiosis. A granulomatous pneumonitis associated with redwood sawdust inhalation. *Am J Med*. 1967;43(5):785-794.
24. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, et al; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth adult lung and heart-lung transplant report—2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(10):965-978.
25. Collins J, Hartman MJ, Warner TF, et al. Frequency and CT findings of recurrent disease after lung transplantation. *Radiology*. 2001;219(2):503-509.
26. O'Brien JD, Lium JH, Parosa JF, Deyoung BR, Wick MR, Trulock EP. Lymphangiomyomatosis recurrence in the allograft after single-lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(6):2033-2036.
27. Verleden GM, Sels F, Van Raemdonck D, Verbeken EK, Lerut T, Demedts M. Possible recurrence of desquamative interstitial pneumonitis in a single lung transplant recipient. *Eur Respir J*. 1998;11(4):971-974.
28. King MB, Jessurun J, Hertz MI. Recurrence of desquamative interstitial pneumonia after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(6):2003-2005.
29. Baz MA, Kussin PS, Van Trigt P, Davis RD, Roggli VL, Tapson VF. Recurrence of diffuse panbronchiolitis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(3 pt 1):895-898.
30. Mal H, Guignabert C, Thabut G, et al. Recurrence of pulmonary emphysema in an α-1 proteinase inhibitor-deficient lung transplant recipient. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(7):811-814.
31. Habib SB, Congleton J, Carr D, et al. Recurrence of recipient Langerhans' cell histiocytosis following bilateral lung

transplantation. *Thorax*. 1998;53(4): 323-325.

32. Martinez FJ, Orens JB, Deeb M, Brunsting LA, Flint A, Lynch JP III. Recurrence of sarcoidosis following bilateral allogeneic lung transplantation. *Chest*. 1994;106(5):1597-1599.
33. Parker LA, Novotny DB. Recurrent alveolar proteinosis following double lung transplantation. *Chest*. 1997;111(5):1457-1458.
34. Etienne B, Bertocchi M, Gamondes JP, et al. Relapsing pulmonary Langerhans cell histiocytosis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):288-291.
35. Kazerooni EA, Jackson C, Cascade PN. Sarcoidosis: recurrence of primary disease in transplanted lungs. *Radiology*. 1994;192(2):461-464.
36. Meyer KC, Egressy K. Survival, disease recurrence, and complications following lung transplantation for patients with sarcoidosis: a case review series. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187:A2205.
37. Schultz HHL, Andersen CB, Steinbrüchel D, Perch M, Carlsen J, Iversen M. Recurrence of sarcoid granulomas in lung transplant recipients is common and does not affect overall survival. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014;31(2):149-153.
38. Camarena A, Juárez A, Mejía M, et al. Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1528-1533.
39. Camarena A, Aquino-Galvez A, Falfán-Valencia R, et al. PSMB8 (LMP7) but not PSMB9 (LMP2) gene polymorphisms are associated to pigeon breeder's hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med*. 2010;104(6):889-894.
40. Myers JL. Hypersensitivity pneumonia: the role of lung biopsy in diagnosis and management. *Mod Pathol*. 2012; 25(suppl 1):S58-S67.
41. Visscher DW, Myers JL. Bronchiolitis: the pathologist's perspective. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(1):41-47.
42. Trahan S, Hanak V, Ryu JH, Myers JL. Role of surgical lung biopsy in separating chronic hypersensitivity pneumonia from usual interstitial pneumonia/ idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of 31 biopsies from 15 patients. *Chest*. 2008;134(1):126-132.
43. Calabrese F, Alessandrini L, Loy M, et al. Comparison between referral diagnosis of patients requiring transplantation and pathologic diagnosis of native lungs. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(11):1135-1140.
44. Morell F, Villar A, Montero M-Á, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis in patients diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective case-cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(9):685-694.
45. US Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients. Transplant data 2000-2013. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation.

# Effetti del calo ponderale sulla responsività delle vie aree in adulti obesi affetti da asma

## Il calo ponderale porta ad una reversibilità dell'asma?

*Smita Pakhale, MD; Justine Baron, PhD; Robert Dent, MD; Katherine Vandemheen, MSc; Shawn D. Aaron, MD*

**BACKGROUND:** La crescente epidemia di obesità e l'asma rappresentano importanti problematiche di Salute Pubblica. Nonostante i legami tra asma ed obesità siano ampiamenti studiati, l'effetto esercitato dal calo ponderale sulla gravità dell'asma misurata come iperresponsività delle vie aeree (AHR) ha ricevuto un'attenzione limitata. Il principale obiettivo del presente studio è dunque valutare se una riduzione della massa corporea si accompagni ad una riduzione della gravità dell'asma in soggetti adulti, obesi ed affetti da asma bronchiale.

**METODI:** In uno studio prospettico, controllato, a gruppi paralleli, sono stati arruolati 22 soggetti asmatici di età compresa tra i 18 ed i 75 anni di età, con un BMI ≥ 32,5 kg/m$^2$ ed una dimostrata AHR (dose di metacolina provocativa tale da indurre un calo del 20% del $FEV_1$ [$PC_{20}$] < 16 mg/mL). Sedici soggetti hanno seguito un programma di calo ponderale per 3 mesi, e sei sono serviti come gruppo di controllo. Obiettivo principale dello studio era il cambiamento in termini di AHR (iperresponsività delle vie aeree) nel corso dei 3 mesi. Obiettivi secondari dello studio erano le modificazioni in termini di funzionalità polmonare, controllo dell'asma, e qualità di vita.

**RISULTATI:** Al momento del reclutamento, l'età media ± DS dei soggetti in studio era 44 ± 9 anni, 95% dei soggetti era di genere femminile ed il BMI medio era 45,7 ± 9,2 kg/m$^2$. Dopo 3 mesi, il calo ponderale medio è stato di 16,5 ± 9,9 kg nel gruppo sottoposto al programma di calo ponderale, mentre il gruppo di controllo ha registrato un aumento ponderale medio di 0,6 ± 2,6 kg. Nel gruppo sottoposto al programma di calo ponderale si sono registrati significativi miglioramenti in termini di $PC_{20}$ (p = 0,009), $FEV_1$ (p = 0,009), FVC (p = 0,010), controllo dell'asma (p < 0,001) e qualità della vita correlata all'asma bronchiale (p = 0,003), mentre questi parametri sono rimasti immodificati nel gruppo di controllo. Inoltre i livelli di attività fisica sono aumentati significativamente nel gruppo di studio ma non nel gruppo di controllo.

**CONCLUSIONI:** Il calo ponderale in adulti obesi affetti da asma può avere un effetto positivo sulla gravità dell'asma, sulla AHR, sulla funzione polmonare, e sulla qualità di vita correlata all'asma. Questi risultati supportano la necessità di perseguire attivamente misure mirate al calo ponderale in questa popolazione di soggetti.

CHEST Edizione Italiana 2015; 3:19-27

Manoscritto ricevuto l'11 dicembre 2014; revisione accettata il 2 febbraio 2015; pubblicato online in originale il 12 marzo 2015.

**ABBREVIAZIONI:** ACQ = Questionario sul Controllo dell'Asma; AHR = iperresponsività delle vie aeree; AQLQ = Questionario sulla Qualità della vita legata all'Asma; MCT = test provocativo con metacolina; MET = equivalenti metabolici; $PC_{20}$ = dose provocativa in grado di indurre un calo del $FEV_1$ pari al 20% rispetto al basale

**AFFILIAZIONI:** Department of Medicine (Drs Pakhale, Dent, and Aaron), The Ottawa Hospital; University of Ottawa (Drs Pakhale, Baron, Dent, and Aaron); and Ottawa Hospital Research Institute (Drs Pakhale, Baron, Dent, and Aaron and Ms Vandemheen), Ottawa, ON, Canada.

**SUPPORTO FINANZIARIO:** Finanziamenti per questo studio sono stati forniti dal Dipartimento di Medicina dell'Ospedale di Ottawa e dall'Ontario Thoracic Society.

**CORRISPONDENZA:** Smita Pakhale, MD, Department of Medicine, The Ottawa Hospital, 501 Smyth Rd, Ottawa, ON K1H 8L6, Canada; e-mail: spakhale@ohri.ca

**© 2015 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS.** La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

**DOI:** 10.1378/chest.14-3105. CHEST 2015; 147(6):1582-1590

La crescente epidemia di obesità rappresenta una notevole problematica di Salute Pubblica in tutto il mondo.[1] La prevalenza di asma è aumentata fino al 7,9% nel 2013, interessando > 2.400.000 Canadesi.[2] La simultanea crescita nella prevalenza di asma ed obesità ha portato a ipotizzare l'esistenza di un legame di tipo causale tra le due condizioni.[3,4] Dati suggeriscono che l'incidenza di asma sia 1,47 volte maggiore nei soggetti obesi rispetto ai soggetti non obesi,[5] e che un incremento del BMI di 3 unità si associ ad un incremento del 35% del rischio di sviluppare asma.[4] Inoltre, un incremento del BMI di un'unità è stato correlato ad un incremento del 3,1% nell'iperresponsività delle vie aeree,[6] la caratteristica fisiopatologica cardine dell'asma.[7] La direzione di questa connessione causale tra obesità ed asma rimane poco chiara.[7] La letteratura suggerisce che l'obesità alteri la funzionalità polmonare, determinando sintomi respiratori che mimano quelli dell'asma e che accentuano i sintomi legati ad un'asma preesistente.[7] Ulteriori studi hanno mostrato come l'asma sia associata a ridotta attività fisica e come la terapia con steroidi orali prescritta per trattare l'asma sia associata ad un incremento ponderale,[8,9] suggerendo che l'obesità potrebbe essere una conseguenza dell'asma.

Malgrado il legame tra asma ed obesità, pochi studi hanno valutato se un calo ponderale in pazienti obesi con asma possa avere effetto benefico sull'asma. Una review del 2008[10] includeva quattro studi[11-14] incentrati su pazienti obesi con asma e suggeriva che la perdita di peso sia associata a miglioramenti in termini di controllo dell'asma, sintomatologia asmatica, ricorso alle terapie, gravità dell'asma, dispnea, FVC e $FEV_1$; tre ulteriori studi[15-17] identificati in una Review successiva[18] confermavano queste conclusioni. Altri tre studi[15,19-21] confermarono ulteriormente alcuni degli effetti del calo ponderale in soggetti obesi affetti da asma. La qualità metodologica di questi studi è povera,[18] e la popolazione in analisi esigua, ma la consistenza dei risultati è promettente. Un significativo limite metodologico in questa area è rappresentato dal fatto che pochi studi[11,14,16] si basano su test fisiologici appropriati per l'asma per determinare l'eleggibilità dei pazienti (ie AHR, reversibilità dell'ostruzione). Ciò rappresenta un problema poiché nel 30% dei soggetti obesi con diagnosi medica di asma la diagnosi si è poi rivelata errata.[22] Inoltre, per quanto ne sappiamo, solo uno studio[20] ha indagato gli effetti del calo ponderale sulla qualità di vita nei soggetti obesi affetti da asma.

È poi degno di nota il fatto che l'effetto del calo ponderale sulla AHR sia raramente stato studiato. Per quanto ne sappiamo, solo due studi avevano la AHR come obiettivo primario.[19,20] Abbiamo disegnato il presente studio per esaminare gli effetti del calo ponderale sulla severità dell'asma misurata come AHR in soggetti obesi con diagnosi verificata di asma.

## Materiali e metodi

### *Disegno dello studio*

In questo studio prospettico controllato a gruppi paralleli di 3 mesi, condotto su soggetti obesi con asma dimostrata con studi di fisiopatologia, sono stati messi a confronto un gruppo di pazienti che ha seguito una dieta a basso contenuto calorico per i primi 3 mesi di un programma educazionale finalizzato al calo ponderale ed un gruppo di controllo i cui componenti non erano coinvolti in nessuna strategia di controllo ponderale, in attesa di sottoporsi a chirurgia bariatrica. Lo studio è stato approvato dall'Ottawa Health Science Network Research Ethics Board (2009847-01H).

### *Setting*

Il Centro di Eccellenza di Clinica Bariatrica e Controllo del Peso dell'Ospedale di Ottawa offre un programma educazionale di modificazione dello stile di vita di 12 mesi ed un programma di Chirurgia Bariatrica (gastroplastica laparoscopica a Y secondo Roux). Il tempo d'attesa per l'intervento chirurgico è in media di 12 mesi.

### *Caratteristiche dei pazienti*

Sono stati inclusi nello studio pazienti di età compresa tra i 18 ed i 75 anni, con un BMI ≥ 32,5 $kg/m^2$ e riferita diagnosi medica di asma, indirizzati al Centro di Eccellenza di Clinica Bariatrica e Controllo del Peso dell'Ospedale di Ottawa. La diagnosi di asma è stata confermata dalla positività al test provocativo con metacolina (MCT). La soglia usata per la diagnosi di asma è stata una concentrazione provocativa di metacolina in grado di indurre un calo del $FEV_1$ del 20% ($PC_{20}$) inferiore a 16 mg/mL. Criteri di esclusione sono stati controindicazioni alla esecuzione del MCT ($FEV_1$ < 60%, gravidanza, allattamento al seno). Un altro criterio di eleggibilità per l'inclusione nel gruppo di controllo è stato l'impegno da parte dei pazienti a non partecipare a nessun programma di controllo ponderale per la durata di questo studio.

### *Reclutamento*

Ai pazienti del centro bariatrico sono state proposte due opzioni: seguire un programma comportamentale di calo ponderale o sottoporsi a chirurgia bariatrica. I soggetti potenziali partecipanti allo studio con una riferita diagnosi medica di asma sono stati informati dello studio.

Tutti i pazienti interessati e potenzialmente idonei sono stati invitati ad una visita di baseline, durante la quale è stato loro proposto di compilare un questionario di inizio studio, ed è stato programmato un MCT (test provocativo con metacolina) per confermare in modo oggettivo la diagnosi di asma. Tutti i partecipanti hanno firmato un consenso informato prima di sottoporsi alle procedure dello studio. I pazienti che hanno positività al test con metacolina sono stati seguiti prospetticamente e rivalutati a tre mesi. I soggetti che hanno optato per il programma comportamentale di calo ponderale sono stati reclutati per il gruppo di intervento, mentre quelli in lista d'attesa per la chirurgia bariatrica sono stati reclutati nel gruppo di controllo.

### *Trattamento*

I pazienti inseriti nel gruppo di studio sono stati seguiti nei primi 3 mesi del programma di calo ponderale, comprensivo di tre pasti liquidi sostitutivi giornalieri con supplementi nutrizionali da 300 kcal ciascuno (OPTIFAST 900 [Nestlé], con 40% di apporto calorico proteico, 30% di apporto lipidico e 30% di apporto glucidico) e sedute di gruppo settimanali per discutere i progressi ed assistere a presentazioni tenute

da diverse figure professionali (es. nutrizionisti, terapisti comportamentali, specialisti nel controllo del peso corporeo). I soggetti del gruppo di controllo sono rimasti in attesa dell'intervento per la durata dello studio e non hanno seguito nessuna strategia di calo ponderale.

### *Obiettivi dello studio*

L'obiettivo primario era la variazione in termini di AHR alla metacolina ($PC_{20}$). Obiettivi secondari erano modificazioni in termini di funzionalità polmonare ($FEV_1$, FVC, $FEV_1$/FVC), ricorso a terapie per l'asma, controllo dell'asma, e qualità della vita legata all'asma.

### *Valutazione in corso di studio*

Sono stati misurati altezza, peso e circonferenza del bacino dei pazienti al momento dell'inclusione e tre mesi prima della compilazione del questionario. È stato inoltre calcolato il loro BMI ($kg/m^2$).

### *MCT e funzionalità polmonare*

Per l'esecuzione del MCT è stato seguito un protocollo standardizzato sostenuto dall'American Thoracic Society.[23] Sono state somministrate concentrazioni crescenti di metacolina inalatoria (0,03; 0,06; 0,125; 0,25; 0,50; 1; 2; 4; 8 e 16 mg/mL) ed è stata effettuata una spirometria dopo ogni inalazione ricorrendo al metodo dei 2 minuti di respiro a volume corrente.[23] Il test è stato interrotto quando la concentrazione di metacolina somministrata aveva indotto un calo del $FEV_1$ del 20% rispetto al basale o quando la concentrazione somministrata aveva raggiunto i 16 mg/mL. I test sono stati eseguiti quando i soggetti erano clinicamente stabili. I broncodilatatori a breve durata d'azione erano sospesi da 8 ore, ed i broncodilatatore a lunga durata d'azione per 48 ore prima dell'esecuzione del MCT. Se il test MCT risultava negativo ($PC_{20} \geq 16$mg/mL) i pazienti venivano invitati a sospendere le terapie per l'asma per una settimana ed il test veniva ripetuto. Se il risultato rimaneva negativo, i soggetti venivano esclusi dal follow-up prospettico. Il test MCT a 3 mesi veniva ripetuto nelle stesse condizioni del basale in termini di terapie per l'asma.

### *Controllo dell'asma e qualità della vita*

È stato utilizzato il test Asthma Control Questionnaire (ACQ) nella versione a sette domande con il richiamo standard ad una settimana, indagine affidabile e validata[24] che include la funzionalità polmonare nella valutazione globale. Il punteggio complessivo dell'ACQ è dato dal punteggio medio delle 7 domande. Un punteggio più elevato indica un minore controllo dell'asma.

È stato utilizzato inoltre il questionario standardizzato a 32 domande Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)[25] che include sottovoci (sintomi, limitazione delle attività, funzione emotiva e stimoli ambientali). Il punteggio complessivo è la media di tutte le voci, ed i punteggi delle singole sottovoci sono dati dalla media dei punteggi delle domande specifiche per ciascuna sottovoce. Punteggi più elevati indicano una migliore qualità di vita.

### *Ricorso a farmaci per l'asma*

Abbiamo chiesto ai soggetti reclutati di riportare il ricorso ai farmaci per il trattamento dell'asma. I dati sono stati raccolti nei questionari di valutazione di inizio studio e a 3 mesi.

### *Livello di attività fisica*

Il programma di calo ponderale si focalizzava maggiormente sulla dieta, ma le sessioni settimanali di gruppo includevano discussioni su modifiche nello stile di vita, incluso l'esercizio fisico. Per monitorare cambiamenti nell'attività fisica in corso dello studio sono stati raccolti dati riportati dai pazienti sull'attività fisica svolta, inclusi nei questionari di valutazione di inizio studio ed a 3 mesi, tradotti in termini di equivalenti metabolici (METs).

### *Analisi statistiche*

Sono state descritte le caratteristiche di inizio studio con misure di tendenza centrale e sono stati utilizzati i test t, $\chi^2$ ed esatto di Fischer per esaminare differenze tra i due gruppi al momento dell'inclusione. Questi test sono stati inoltre utilizzati per confrontare i partecipanti monitorati prospetticamente con quelli esclusi dal follow-up prospettico dopo un MCT negativo (e-Tavola1). Una $PC_{20} \geq 16$ mg/mL è stata considerata uguale a 16 mg/mL per scopi analitici. La $PC_{20}$ è stata convertita in scala logaritmica poiché questi dati non erano distribuiti con distribuzione normale. È stata usata un'analisi di varianza a misure ripetute ad un fattore per studiare i cambiamenti a 3 mesi negli obiettivi di studio all'interno dei due gruppi. È stata usata un'analisi di varianza a misure ripetute a due code per confrontare cambiamenti nei due gruppi nel periodo di follow-up. Le associazioni tra modifiche assolute e percentuali in termini di peso corporeo ed in altri parametri significativamente influenzati dallo studio sono state esaminate attraverso le correlazioni di Pearson. Il limite di significatività statistica è stato fissato a $p < 0,050$.

## Risultati

La Figura 1 descrive il corso dello studio. Complessivamente 142 pazienti potenzialmente eleggibili hanno manifestato interesse nello studio. 55 pazienti (pari al 38,7%) hanno rifiutato di partecipare dopo contatto con il team di ricercatori, e 25 (pari al 17,6%) sono stati esclusi dallo studio. Sessantadue pazienti (pari al 43,7%) hanno firmato un consenso informato ed hanno completato un questionario di inizio studio. Quarantaquattro pazienti sono stati successivamente sottoposti al MCT, 22 dei quali sono risultati positivi, confermando così la diagnosi di asma e la loro idoneità a prendere parte al follow-up prospettico di tre mesi. I dati raccolti dai pazienti esclusi dallo studio dopo un MCT negativo ($PC_{20} \geq 16$ mg/mL) hanno mostrato che questi ultimi erano fisicamente più attivi di quelli con positività al MCT ($p = 0,012$) (e-Tabella 1).

La Tabella 1 descrive i 22 partecipanti seguiti in follow-up per 3 mesi, 16 dei quali (72,7%) sono stati inclusi nel gruppo di studio e 6 (27,3%) sono serviti da gruppo di controllo. La maggioranza era costituita da donne, di buon livello di educazione, non fumatrici. Il loro BMI ad inizio studio risultava in media 45,7 ± 9,2 $kg/m^2$, che indica obesità grave. I componenti del gruppo di studio sono risultati significativamente più attivi fisicamente ed avevano una qualità di vita legata all'asma migliore rispetto ai soggetti del gruppo di controllo in due scale AQLQ ($p < 0,001$). Un paziente del gruppo di studio si è ritirato dallo studio per incapacità a seguire le procedure dello studio (mancanza di tempo). La Tabella 2 mostra i cambiamenti dall'inizio dello studio a 3 mesi nei parametri riguardanti l'obesità, AHR alla provocazione con metacolina, funzionalità polmonare e qualità di vita, sia nel gruppo di studio che nel gruppo di controllo.

### *Parametri legati all'obesità*

La Figura 2 mostra i cambiamenti in termini di peso corporeo e BMI. I pazienti del gruppo di studio hanno

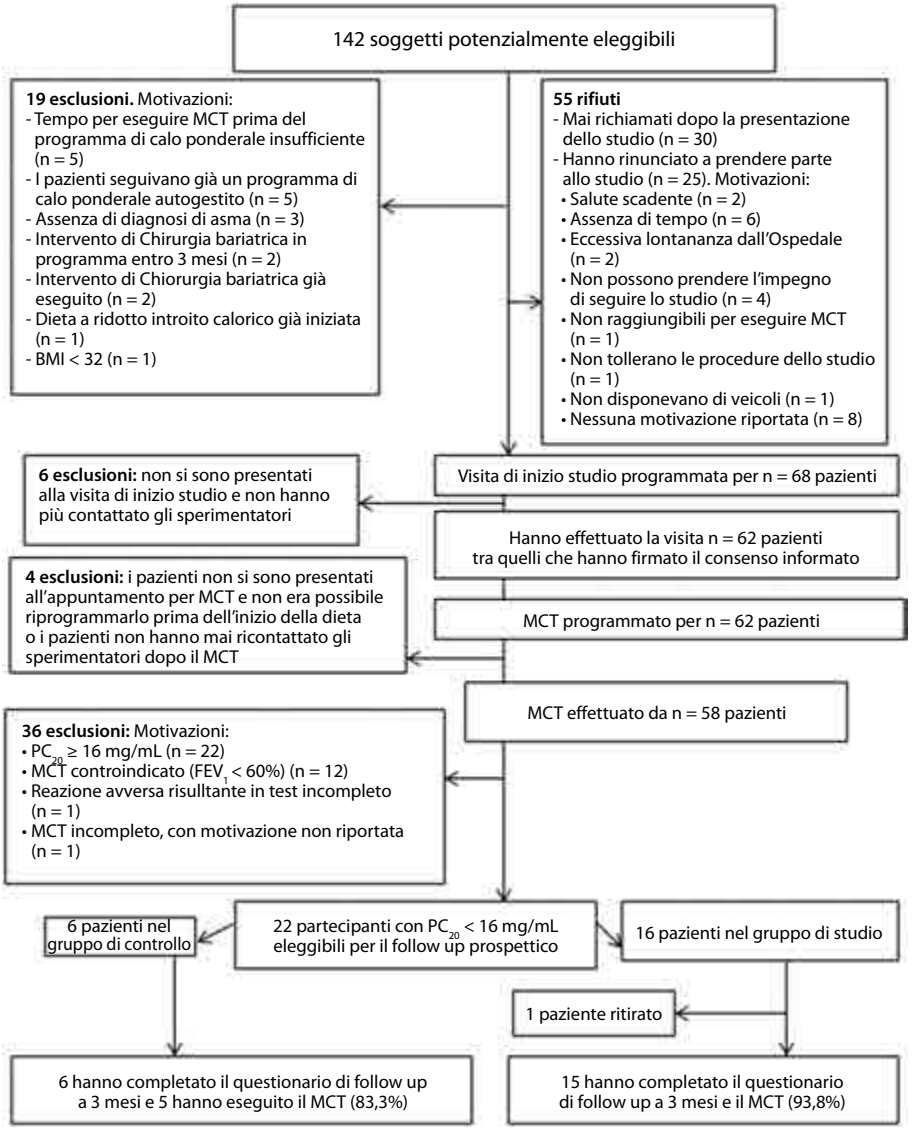

142 soggetti potenzialmente eleggibili
19 esclusioni. Motivazioni:
- Tempo per eseguire MCT prima del programma di calo ponderale insufficiente (n = 5)
- I pazienti seguivano già un programma di calo ponderale autogestito (n = 5)
- Assenza di diagnosi di asma (n = 3)
- Intervento di Chirurgia bariatrica in programma entro 3 mesi (n = 2)
- Intervento di Chiorurgia bariatrica già eseguito (n = 2)
- Dieta a ridotto introito calorico già iniziata (n = 1)
- BMI < 32 (n = 1)
55 rifiuti
- Mai richiamati dopo la presentazione dello studio (n = 30)
- Hanno rinunciato a prendere parte allo studio (n = 25). Motivazioni:
• Salute scadente (n = 2)
• Assenza di tempo (n = 6)
• Eccessiva lontananza dall'Ospedale (n = 2)
• Non possono prendere l'impegno di seguire lo studio (n = 4)
• Non raggiungibili per eseguire MCT (n = 1)
• Non tollerano le procedure dello studio (n = 1)
• Non disponevano di veicoli (n = 1)
• Nessuna motivazione riportata (n = 8)
6 esclusioni: non si sono presentati alla visita di inizio studio e non hanno più contattato gli sperimentatori
Visita di inizio studio programmata per n = 68 pazienti
Hanno effettuato la visita n = 62 pazienti tra quelli che hanno firmato il consenso informato
4 esclusioni: i pazienti non si sono presentati all'appuntamento per MCT e non era possibile riprogrammarlo prima dell'inizio della dieta o i pazienti non hanno mai ricontattato gli sperimentatori dopo il MCT
MCT programmato per n = 62 pazienti
MCT effettuato da n = 58 pazienti
36 esclusioni: Motivazioni:
• PC20 ≥ 16 mg/mL (n = 22)
• MCT controindicato (FEV1 < 60%) (n = 12)
• Reazione avversa risulltante in test incompleto (n = 1)
• MCT incompleto, con motivazione non riportata (n = 1)
6 pazienti nel gruppo di controllo
22 partecipanti con PC20 < 16 mg/mL eleggibili per il follow up prospettico
16 pazienti nel gruppo di studio
1 paziente ritirato
6 hanno completato il questionario di follow up a 3 mesi e 5 hanno eseguito il MCT (83,3%)
15 hanno completato il questionario di follow up a 3 mesi e il MCT (93,8%)

Figura 1 – *Diagramma di flusso dello studio. MCT = test di provocazione con metacolina; $PC_{20}$ = concentrazione di metacolina in grado di causare una riduzione del 20% del $FEV_1$.*

perso in media ± DS 16,5 ± 9,9 kg a tre mesi dall'inizio dello studio (p < 0,001), contro un aumento ponderale medio di 0,6 ± 2,6 kg del gruppo di controllo (p = 0,465), e l'interazione tra tempo e gruppo è risultata significativa (p = 0,001). Ciò corrisponde ad un cambiamento percentuale del peso corporeo pari a –14,2 ± 7,9% e 0,94 ± 2,40% per il gruppo di studio e quello di controllo, rispettivamente. Nel gruppo di studio si sono registrati miglioramenti statisticamente significativi in termini di BMI (p = 0,006) e di circonferenza del bacino (p < 0,001) nei sottoposti a intervento. Questi parametri sono rimasti invariati per il gruppo di controllo. L'interazione tra il tempo e il gruppo era significativa per BMI (p = 0,038 ) e la circonferenza vita (p = 0,001).

### *AHR alla provocazione con metacolina*

La $PC_{20}$ è passata da 5,02 mg/mL ad inizio studio a 10,2 mg/mL a tre mesi nel gruppo di studio, contro un incremento da 6,6 a 7,7 mg/mL nel gruppo di controllo. Analisi eseguite utilizzando la $PC_{20}$ espressa in scala logaritmica hanno mostrato che tali miglioramenti risultavano marginalmente significativi (p = 0,051) nel gruppo di studio, e non significativi nel gruppo di controllo. La Figura 3 e la Figura 4 mostrano i valori logaritmici medi ed individuali della $PC_{20}$. L'interazione tra tempo e gruppo non è risultata statisticamente significativa (p = 0,458). Al termine del follow-up di tre mesi, il test MCT si era negativizzato ($PC_{20}$ ≥ 16 mg/mL) per 8 pazienti (50%) nel gruppo di studio contro 2 pazienti nel gruppo di controllo.

**TABELLA 1** ] Caratteristiche del gruppo di studio e del gruppo di controllo all'inclusione

| Caratteristiche | Totale (n = 22) | Controllo (n = 6) | Intervento (n = 16) |
|---|---|---|---|
| Variabili sociodemografiche | | | |
| Età, aa | 43,9 ± 8,8 | 45,7 ± 2,3 | 43,3 ± 10,3 |
| Razza bianca | 20 (90,9) | 6 (100) | 14 (87,5) |
| Genere femminile | 21 (95,5) | 6 (100) | 15 (93,8) |
| Sposati | 10 (45,5) | 2 (33,3) | 8 (50) |
| Livello di educazione | | | |
| High school | 3 (13,6) | 2 (33,3) | 1 (6,25) |
| College o scuola tecnica | 6 (27,3) | 2 (33,3) | 4 (25) |
| Università | 13 (59,1) | 2 (33,3) | 11 (68,8) |
| Reddito | | | |
| < $16,000 | 2 (9,1) | 1 (16,7) | 1 (6,3) |
| $16,000-$65,000 | 5 (22,7) | 2 (33,3) | 3 (18,8) |
| $65,000-$130,000 | 10 (45,5) | 2 (33,3) | 8 (50) |
| > $131,000 | 4 (18,2) | 0 (0) | 4 (25) |
| Abitudine tabagica | | | |
| Fumatori | 4 (18,2) | 0 (0) | 4 (25) |
| Ex fumatori | 5 (22,7) | 1 (16,7) | 4 (25) |
| Non fumatori | 13 (59,1) | 5 (83,3) | 8 (50) |
| Variabili asma correlate | | | |
| $PC_{20}$, mg/mL | 5,5 ± 4,6 | 6,6 ± 5,6 | 5,0 ± 4,3 |
| $lnPC_{20}$, mg/mL | 1,8 ± 1,6 | 2,1 ± 1,6 | 1,6 ± 1,7 |
| $FEV_1$, % | 85,1 ± 10,3 | 87,5 ± 11,9 | 84,2 ± 9,9 |
| FVC, % | 95,5 ± 11,0 | 97,7 ± 14,6 | 94,7 ± 9,8 |
| $FEV_1$/FVC | 75,2 ± 8,1 | 76,3 ± 4,7 | 74,8 ± 9,2 |
| Peso, Kg | 118,0 ± 16,1 | 123,8 ± 19,6 | 115,8 ± 14,7 |
| BMI, $kg/m^2$ | 45,7 ± 9,2 | 47,4 ± 7,1 | 45,0 ± 10,0 |
| Circonferenza vita, cm | 120,2 ± 11,2 | 119,7 ± 12,6 | 120,4 ± 11,1 |
| METs | 11,8 ± 12,0 | 1,8 ± 2,9 | 15,5 ± 12,0[a] |
| Anni dalla diagnosi di asma | 17,5 ± 9,2 | 22,5 ± 11,6 | 16,3 ± 8,5 |
| Storia familiare di asma | 12 (54,5) | 3 (50) | 9 (56,3) |
| In terapia per asma | 20 (90,9) | 5 (83,3) | 15 (93,8) |
| Reflusso gastroesofageo | 8 (36,4) | 3 (50) | 5 (31,3) |
| Punteggio AQLQ | 5,6 ± 1,2 | 4,4 ± 1,3 | 5,6 ± 0,9 |
| Limitazioni | 5,4 ± 1,4 | 4,4 ± 1,9 | 5,8 ± 0,9[a] |
| Sintomi | 5,2 ± 1,3 | 4,6 ± 2,0 | 5,5 ± 1,0 |
| Umore | 5,3 ± 1,6 | 4,5 ± 2,3 | 5,6 ± 1,2 |
| Ambiente | 5,1 ± 1,5 | 3,9 ± 1,6 | 5,5 ± 1,2[a] |
| Punteggio ACQ | 1,5 ± 0,8 | 1,6 ± 0,8 | 1,4 ± 0,9 |

I dati sono presentati come media ± SD o No. (%). Dove le percentuali non si sommano fino a raggiungere il 100% si tratta di dati mancanti per caratteristiche individuali; differenze tra i gruppi nel livello di educazione, reddito, e abitudine tabagica non sono state testate dato che i soggetti coinvolti erano in numero inferiore a 5 in una o più categorie.
ACQ = Asthma Control Questionnaire; AQLQ = Asthma Quality of Life Questionnaire; ln = logaritmo naturale; MET = metabolic equivalent task; $PC_{20}$ = concentrazione provocativa di metacolina in grado di causare un calo del 20% del $FEV_1$.
[a]Differenze significative tra il gruppo di intervento e il gruppo di controllo con $p < 0,001$.

**TABELLA 2** ] Cambiamenti nei parametri di obesità, iperresponsività delle vie aeree alla metacolina ($PC_{20}$), funzionalità polmonare, controllo dell'asma, qualità di vita nel gruppo di intervento e nel gruppo di controllo

| | Intervento | | | Controllo | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Parametri | Baseline | 3 mesi | Valore p[a] | Baseline | 3 mesi | Valore p[a] |
| Peso, kg | 115,8 ± 14,7 | 98,4 ± 14,1 | < 0,001 | 123,8 ± 19,6 | 128,5 ± 17,8 | 0,465 |
| BMI, kg/m² | 45,0 ± 10,0 | 36,5 ± 4,9 | 0,006 | 47,4 ± 7,1 | 48,2 ± 6,4 | 0,255 |
| Circonferenza vita, cm | 120,4 ± 11,1 | 101,8 ± 10,1 | < 0,001 | 119,7 ± 12,6 | 119,3 ± 9,6 | 0,863 |
| $PC_{20}$, mg/mL | 5,0 ± 4,3 | 10,2 ± 6,8 | 0,009 | 6,6 ± 5,6 | 7,7 ± 7,7 | 0,480 |
| $lnPC_{20}$, mg/mL | 1,6 ± 1,7 | 2,8 ± 1,5 | 0,051 | 2,1 ± 1,6 | 2,0 ± 2,1 | 0,814 |
| $FEV_1$, % | 84,2 ± 9,9 | 89,3 ± 9,9 | 0,009 | 87,5 ± 11,9 | 81,0 ± 9,5 | 0,328 |
| FVC, % | 94,7 ± 9,8 | 100,0 ± 7,9 | 0,010 | 97,7 ± 14,6 | 90,3 ± 10,1 | 0,369 |
| $FEV_1$/FVC | 74,8 ± 9,2 | 74,6 ± 6,3 | 0,280 | 76,3 ± 4,7 | 75,6 ± 4,4 | 0,145 |
| Punteggio AQLQ | 5,6 ± 0,9 | 6,1 ± 0,8 | 0,003 | 4,4 ± 1,3 | 4,4 ± 1,5 | 0,144 |
| Limitazioni | 5,8 ± 0,9 | 6,4 ± 0,7 | < 0,001 | 4,4 ± 1,9 | 4,3 ± 1,7 | 0,854 |
| Sintomi | 5,5 ± 1,0 | 6,2 ± 0,8 | 0,002 | 4,6 ± 2,0 | 4,5 ± 1,3 | 0,822 |
| Umore | 5,6 ± 1,2 | 6,5 ± 0,8 | 0,001 | 4,5 ± 2,3 | 4,5 ± 1,6 | 1,000 |
| Ambiente | 5,5 ± 1,2 | 5,5 ± 1,2 | 0,167 | 3,9 ± 1,6 | 4,1 ± 1,2 | 0,707 |
| Punteggio ACQ | 1,4 ± 0,9 | 0,6 ± 0,6 | < 0,001 | 1,6 ± 0,8 | 1,5 ± 1,0 | 0,764 |

I dati sono presentati come media ± SD. Si veda la legenda della Tabella 1 per l'espansione delle abbreviazioni.
[a]Analisi di varianza per misure ripetute ad un solo fattore.

### *Funzionalità polmonare*

Si è registrato un incremento del $FEV_1$ e della FVC del 5% nel gruppo di studio, contro un calo del 7% nel gruppo di controllo (Figura 3). Questi cambiamenti risultavano statisticamente significativi per il solo gruppo di studio ($p < 0,010$). L'interazione tra gruppo e tempo risultava statisticamente significativa sia per il $FEV_1$ ($p = 0,021$) che per la FVC ($p = 0,028$). Il rapporto $FEV_1$/FVC è rimasto stabile nel corso dello studio per tutti i pazienti coinvolti ($p > 0,050$), e non si è registrata alcuna interazione significativa tra tempo e gruppo ($p = 0,971$).

### *Ricorso a terapie per l'asma*

Un paziente (6,3%) del gruppo di studio ha interrotto l'assunzione della terapia farmacologica per l'asma, mentre non si è registrato nulla di simile nel gruppo di controllo. La significatività di questa differenza non è stata studiata statisticamente dato il numero ridotto di soggetti coinvolti.

### *Controllo dell'asma e qualità della vita legata all'asma*

Il punteggio medio dell'ACQ del gruppo di studio è migliorato passando da 1,4 ± 0,9 all'inclusione a

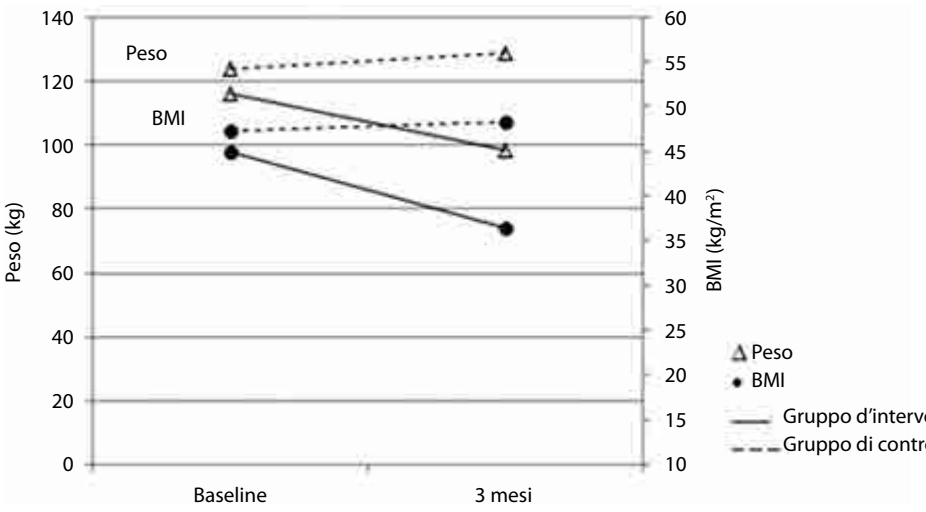



Figura 2 – *Cambiamenti di peso e BMI.*

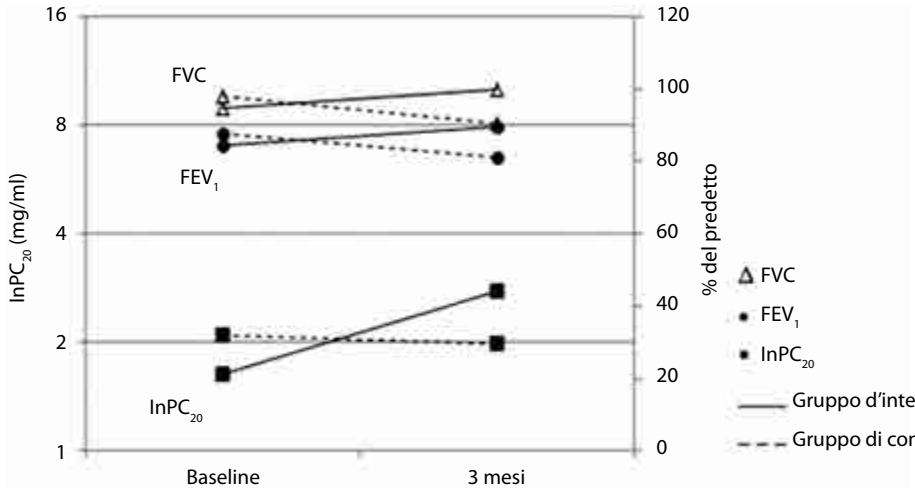



Figura 3 – *Cambiamenti nel tempo di $PC_{20}$, $FEV_1$ e FVC. Ln = logaritmo naturale. Vedi Figura 1 per la legenda.*

0,6 ± 0,6 a 3 mesi (p < 0,001), mentre i punteggi sono risultati invariati per i pazienti del gruppo di controllo (da 1,6 ± 0,8 all'inclusione a 1,5 ± 1,0 a 3 mesi; p = 0,764). L'interazione tempo/gruppo è risultata significativa (p = 0,008).

La qualità della vita legata all'asma è migliorata significativamente nel gruppo di studio in termini di punteggi globali (p = 0,003) ed in tre sottovoci dell'AQLQ (p ≤ 0,002). I punteggi dei pazienti del gruppo di controllo sono risultati stabili nel tempo. L'interazione tra gruppo e tempo non è risultata significativa (p = 0,277).

### *Attività fisica*

L'attività fisica è risultata incrementata in maniera significativa nel gruppo di intervento da 15,5 ± 12,0 a 25,7 ± 17,9 METs (p = 0,047) e diminuita nel gruppo di controllo da 4,6 ± 5,5 a 1,8 ± 2,9 METs (p = 0,146). L'interazione tra tempo e gruppo non è risultata significativa (p = 0,335).

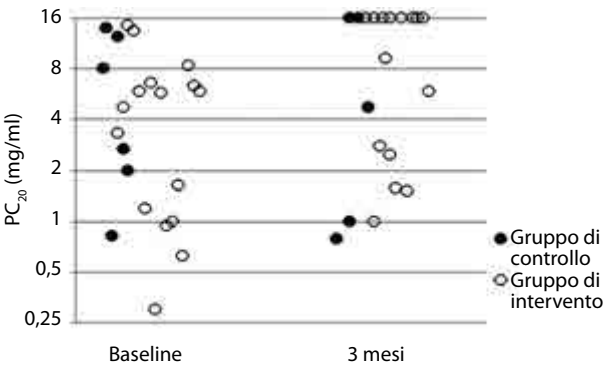



Figura 4 – *Cambiamenti nel tempo nei valori di $PC_{20}$ individuale. Vedi Figura 1 per la legenda.*

### *Associazioni tra cambiamenti di peso corporeo e outcomes*

L'analisi delle correlazioni tra i cambiamenti assoluti di peso corporeo (Kg) e i cambiamenti degli outcomes significativamente migliorati dall'intervento medico ha mostrato deboli o moderate correlazioni ($PC_{20}$, r = –0,29; $FEV_1$%, r = 0,30; FVC%, r = 0,16; ACQ, r = –0,29; AQLQ-totale, r = –0,12; AQLQ-limitazioni, r = 0,19; AQLQ-sintomi, r = 0,05; AQLQ-umore, r = –0,12), nessuna delle quali è risultata statisticamente significativa. I risultati erano simili quando queste associazioni sono state esaminate usando i cambiamenti assoluti del BMI o della circonferenza vita ed anche esprimendo il cambiamento di peso in termini percentuali anziché in valore assoluto.

## Discussione

Questo studio ha dimostrato che un programma comportamentale di riduzione del peso corporeo è associato ad un significativo miglioramento in termini di $PC_{20}$, $FEV_1$, FVC, controllo dell'asma, e qualità di vita in soggetti obesi con asma bronchiale fisiologicamente dimostrata. Non sono stati rilevati cambiamenti in nessuno degli outcomes citati nei pazienti appartenenti al gruppo di controllo che non hanno seguito alcuna strategia di calo ponderale. I risultati supportano quanto già emerso da precedenti ricerche che hanno messo in relazione perdita di peso corporeo e migliore funzionalità respiratoria, miglior controllo dell'asma e migliore qualità di vita[10,15,18-21] e si aggiungono agli esigui dati già esistenti che hanno dimostrato l'inconsistenza degli effetti del calo ponderale sulla AHR.[15,19,20]

L'entità della riduzione del peso corporeo è un fattore che può spiegare l'inconsistenza dei risultati riguardanti

la relazione tra calo ponderale e AHR in soggetti obesi con asma bronchiale. Questo studio ed altri mostranti associazione tra calo ponderale e miglioramento del AHR riportavano una riduzione media del BMI ≥ 8,5 unità.[19,20] Più in dettaglio, in uno studio di Boulet e colleghi la $PC_{20}$ media risultava incrementata da 0,84 a 6,24 mg/mL a seguito di una riduzione media di BMI di 16,8 unità,[19] mentre un calo del BMI di 13,9 unità era associato al raddoppio della $PC_{20}$ media di base in uno studio condotto da Dixon e coll.[20] In contrasto, un altro studio riguardante calo di peso, di minor entità, di 5,1 unità di BMI ha dimostrato una relazione non statisticamente significativa.[15] Ciò suggerisce una relazione di tipo dose-risposta tra calo ponderale ed alcuni outcomes di asma[7,26] e che sia richiesta una minima quota di calo ponderale è per produrre un miglioramento statisticamente significativo della AHR.

Non è chiaro il motivo per cui le correlazioni tra i cambiamenti nei parametri di obesità quali peso corporeo, BMI, e circonferenza vita, e gli outcomes di asma sono risultate essere solamente deboli o moderate. Tali relazioni sono complesse, e potrebbero risentire di molti fattori confondenti. Altri fattori tra cui il livello di attività fisica possono aver contribuito ai cambiamenti osservati negli outcomes di asma. I dati riguardanti i METs dimostrano un incremento dei livelli di attività fisica nel gruppo di studio del lavoro presentato. L'allenamento fisico in soggetti obesi e non obesi è stato associato con outomes di asma come AHR, $FEV_1$, sintomi, e qualità di vita.[27,28] Rimane la possibilità tuttavia che gli effetti osservati nel presente studio su tali outcomes siano dovuti al grado di esercizio piuttosto che al calo ponderale di per sé. Ulteriori ricerche in quest'area potrebbero beneficiare della divisione tra dieta ed esercizio fisico all'interno di un programma di riduzione del peso corporeo. Infine, altri fattori che possono aver influenzato gli outcomes riportati dai pazienti (es. qualità della vita, ricorso a farmaci, attività fisica svolta, NdT) nel gruppo di studio riguardano il supporto di tipo sociale ricevuto durante le sessioni di gruppo settimanali, che potrebbe aver portato ad una migliore percezione della qualità di vita (29), e la migliore qualità di vita riportata dal gruppo di studio all'inclusione.

Un punto di forza di questo studio consiste nella conferma della diagnosi di asma bronchiale basata sulla AHR, che è la prima manifestazione fisiopatologica della malattia. La diagnosi errata di asma può raggiungere tassi del 30%.[22] L'utilizzo delle adeguate prove fisiologiche per stabilire la diagnosi certa di asma è particolarmente importante nei pazienti obesi data l'interazione tra asma e obesità.[30] I dati qui presentati dimostrano che il 50% dei 44 potenziali partecipanti allo studio, aventi una riferita diagnosi medica di asma, in realtà risultavano negativi al test di provocazione bronchiale con metacolina. Il MCT è un test altamente sensibile e risulta essere particolarmente utile nell'escludere la diagnosi di asma[31]; per cui, il suo uso risulta importante in pazienti asmatici ed obesi.

Lo studio riportato presenta limitazioni. L'esiguità del campione considerato e lo sbilanciamento tra i due gruppi limita l'affidabilità e la generalizzabilità dei dati. Ciononostante, la consistenza dei dati riguardanti l'effetto positivo del calo ponderale sugli outcomes di asma in pazienti obesi è incoraggiante e supporta l'importanza del trattamento attivo delle comorbidità dei pazienti asmatici.[32] La maggioranza degli studi pubblicati in tale area presentano campioni con un numero di partecipanti < 40; perciò ricerche con un numero maggiore di soggetti sono urgentemente necessarie. Dato il numero dei partecipanti interessati a questo studio ma poi successivamente risultati non eleggibili, è verosimile che in un futuro sarà necessario arruolare un notevole numero di pazienti per poter poi raggiungere un campione sufficientemente ampio. Date queste considerazioni sarebbero raccomandabili studi multicentrici con un lungo periodo di reclutamento. Lo studio si è basato su misure riportate dai pazienti riguardo all'attività fisica. Ulteriori ricerche dovrebbero puntare a verificare la validità di tali dati mediante misure oggettive dell'attività fisica. Ulteriori ricerche specifiche focalizzate sugli effetti del peso corporeo sulla gravità dell'asma misurata mediante AHR in persone obese con diagnosi appropriata di patologia asmatica risultano necessarie per migliorare la nostra comprensione dei legami tra severità dell'asma, obesità e perdita di peso. Studi in pazienti asmatici obesi potrebbero inoltre beneficiare dall'indagine degli effetti che il calo ponderale esercita sui livelli dei markers di infiammazione, sulla conta cellulare dell'espettorato e su altri indicatori.

## Conclusioni

Questo studio suggerisce che il calo ponderale in soggetti adulti affetti da asma bronchiale conduce a miglioramenti significativi del grado di severità dell'asma misurato in termini di AHR, tali da risultare in normalizzazione o miglioramento della AHR al test di provocazione bronchiale con metacolina (PC20), funzionalità respiratoria, controllo dell'asma e qualità di vita. Tali risultati supportano la necessità di perseguire attivamente misure di calo ponderale salutari in adulti asmatici obesi.

## Riconoscimenti

**Contributo degli autori:** S. P. ha avuto pieno accesso a tutti i dati dello studio ed ha ricoperto il ruolo di responsabile dell'integrità dei dati e dell'accuratezza delle analisi. S. P., R. D., K. V., e S. D. A. hanno contribuito alla progettazione ed al disegno dello studio; S. P., J. B., R. D., e S. D. A. hanno contribuito all'analisi dei dati ed all'interpretazione; e S. P., J. B., R. D., K. V., e S. D. A. hanno contribuito alla redazione, alla revisione critica per importante contenuto intellettuale e approvazione finale del manoscritto.

**Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi:** Gli autori hanno riferito a *CHEST* che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

**Ruolo degli sponsor:** Gli sponsor non hanno avuto ruolo nel disegno dello studio, nella raccolta e nell'analisi dei dati, o nella preparazione del manoscritto.

**Altri contributi:** Gli autori ringraziano Megan Beninger, BScN, e Avanti Garde, Bsc, per la raccolta e l'inserimento dei dati; lo staff, in particolar modo Heather Doelle, MLT, BSc, CCRP, e Jeff Kilbreath, RN, BA, BScN, presso la Clinica del Controllo del Peso-Centro di Eccellenza Bariatrico dell'Ospedale di Ottawa per gli sforzi nel reclutamento; Elizabeth Juniper, MCSP, MSc, per aver garantito il permesso all'utilizzo del AQLQ e ACQ in questa ricerca; lo staff del Laboratorio di Funzionalità Polmonare dell'ospedale di Ottawa per aver accolto i partecipanti allo studio; e i partecipanti allo studio per aver aderito a prender parte a questa ricerca.

**Ulteriori informazioni:** La e-Tabella è reperibile nell'area "Materiali Supplementari" dell'articolo online.

## Bibliografia

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-781.
2. Asthma, 2013. Statistics Canada website. http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2014001/article/14015-eng.htm. Accessed February 12, 2014.
3. Dixon AE, Holguin F, Sood A, et al; American Thoracic Society Ad Hoc Subcommittee on Obesity and Lung Disease. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7(5):325-335.
4. Hjellvik V, Tverdal A, Furu K. Body mass index as predictor for asthma: a cohort study of 118,723 males and females. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1235-1242.
5. Brumpton BM, Leivseth L, Romundstad PR, et al. The joint association of anxiety, depression and obesity with incident asthma in adults: the HUNT study. *Int J Epidemiol*. 2013;42(5):1455-1463.
6. Sharma S, Tailor A, Warrington R, Cheang M. Is obesity associated with an increased risk for airway hyperresponsiveness and development of asthma? *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2008;4(2):51-58.
7. Brashier B, Salvi S. Obesity and asthma: physiological perspective. *J Allergy (Cairo)*. 2013;2013:198068.
8. Dockrell M, Partridge MR, Valovirta E. The limitations of severe asthma: the results of a European survey. *Allergy*. 2007;62(2):134-141.
9. Shaaban R, Leynaert B, Soussan D, et al. Physical activity and bronchial hyperresponsiveness: European Community Respiratory Health Survey II. *Thorax*. 2007;62(5):403-410.
10. Eneli IU, Skybo T, Camargo CA Jr. Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax*. 2008;63(8):671-676.
11. Hakala K, Stenius-Aarniala B, Sovijärvi A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. *Chest*. 2000;118(5):1315-1321.
12. Johnson JB, Summer W, Cutler RG, et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma [published corrections appears in *Free Radic Biol Med*. 2007;43(9):1348]. *Free Radic Biol Med*. 2007;42(5):665-674.
13. Macgregor AM, Greenberg RA. Effect of surgically induced weight loss on asthma in the morbidly obese. *Obes Surg*. 1993;3(1):15-21.
14. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnström J, Grönlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ*. 2000;320(7238):827-832.
15. Dias-Júnior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1368-1377.
16. Hernández RA, Matta CJ, Mora NA, et al. Clinical symptom relief in obese patients with persistent moderate asthma secondary to decreased obesity [in Spanish]. *Rev Alerg Mex*. 2008;55(3):103-111.
17. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(1):36-49.
18. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD009339.
19. Boulet LP, Turcotte H, Martin J, Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir Med*. 2012;106(5):651-660.
20. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):508-515.
21. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, et al. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respir Med*. 2008;102(1):102-108.
22. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al; Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ*. 2008;179(11):1121-1131.
23. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):309-329.
24. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902-907.
25. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999;115(5):1265-1270.
26. Wang LY, Cerny FJ, Kufel TJ, Grant BJ. Simulated obesity-related changes in lung volume increases airway responsiveness in lean, nonasthmatic subjects. *Chest*. 2006;130(3):834-840.
27. Eichenberger PA, Diener SN, Kofmehl R, Spengler CM. Effects of exercise training on airway hyperreactivity in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2013;43(11):1157-1170.
28. Pakhale S, Luks V, Burkett A, Turner L. Effect of physical training on airway inflammation in bronchial asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2013;13:38.
29. Schwartz CE, Finkelstein JA. Understanding inconsistencies in patient-reported outcomes after spine treatment: response shift phenomena. *Spine J*. 2009;9(12):1039-1045.
30. Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K, et al. A comparison of obese and non-obese people with asthma: exploring an asthma-obesity interaction. *Chest*. 2010;137(6):1316-1323.
31. Beckert L, Jones K. Bronchial challenge testing. In: Sapey E, ed. *Bronchial Asthma – Emerging Therapeutic Strategies*. Rijeka, Croatia: InTech; 2012.
32. Mohanan S, Tapp H, McWilliams A, Dulin M. Obesity and asthma: pathophysiology and implications for diagnosis and management in primary care. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2014;239(11):1531-1540.

# Ruolo dell'infezione virale nelle riacutizzazioni polmonari bronchiectasiche negli adulti

## Uno studio prospettico

*Yong-hua Gao, PhD; Wei-jie Guan, PhD; Gang Xu, PhD; Zhi-ya Lin, MD; Yan Tang, MD; Zhi-min Lin, MM; Yang Gao, PhD; Hui-min Li, MT; Nan-shan Zhong, MD; Guo-jun Zhang, PhD; Rong-chang Chen, MD, FCCP*

**RAZIONALE:** Anche se le infezioni virali sono una delle principali cause delle esacerbazioni nei pazienti con le malattie respiratorie croniche, i loro ruoli nell'innescare riacutizzazioni bronchiectasiche negli adulti restano poco chiari. Pertanto abbiamo studiato in modo prospettico l'incidenza e l'impatto clinico delle infezioni virali negli adulti con esacerbazioni bronchiectasiche.

**METODI:** Uno studio di coorte su 119 adulti con bronchiectasie è stato seguito prospetticamente per 12 mesi. Tamponi rinofaringei e campioni di espettorato sono stati analizzati per 16 virus respiratori, utilizzando la tecnica PCR. Sintomi, spirometria, qualità della vita, culture batteriche e marcatori infiammatori sono stati valutati durante stabilità e riacutizzazioni delle bronchiectasie.

**RISULTATI:** È stato valutato un totale di 100 esacerbazioni in 58 pazienti durante 1 anno di follow-up. Virus respiratori sono stati trovati più frequentemente nei tamponi nasofaringei e nell'espettorato durante le esacerbazioni bronchiectasiche (49 su 100, 49,0%) che durante stabilità (11 su 58, 18,9%; $p < 0,001$). I virus più comuni trovati nei pazienti con riacutizzazioni sono stati i coronavirus (19 su 65, 39,2%), rinovirus (16 su 65, 24,6%), e virus dell'influenza A/B (16 su 65, 24,6%). Riacutizzazioni virus-positive erano associate ad un maggior aumento dei marker di infiammazione sistemica e delle vie respiratorie (IL-6 e TNF-α sierici; IL-1 β e TNF-α sull'espettorato, rispetto alle esacerbazioni virus-negative, mentre le differenze negli indici spirometrici, nella qualità della vita, e nella carica batterica non erano significative. Nell'analisi della curva ROC, la proteina 10 sierica indotta dall'interferone γ ha prodotto un'area sotto la curva di 0,67 (95% CI, 0,53-0,77; $p = 0,018$). Inoltre, una proporzione maggiore di pazienti con esacerbazioni virus positive ha ricevuto antibiotici per via endovenosa.

**CONCLUSIONI:** La prevalenza di infezioni virali, rilevati dalla PCR, è più elevata, nelle bronchiectasie, in caso di riacutizzazioni che in fase di stazionarietà, il che suggerisce che i virus respiratori giocano un ruolo cruciale nell'innescare riacutizzazioni bronchiectasiche. I potenziali meccanismi di esacerbazioni bronchiectasiche virus-indotte meritano ulteriore indagini.

**REGISTRO TRIAL:** ClinicalTrials.gov; No.: NCT01801657; www.clinicaltrials.gov

CHEST Edizione Italiana 2015; 3:28-36

Manoscritto ricevuto il 9 agosto 2014; revisione accettata il 3 novembre 2014; pubblicato online in originale il 20 novembre 2014.

**ABBREVIAZIONI:** BE = esacerbazione di bronchiectasie; BSI = Bronchiectasis Severity Index; CAT = COPD Assessment Test; CFU = colony-forming unit; CRP = proteina C-reattiva; HCoV = human coronavirus; HRCT = CT ad alta risoluzione; IP-10 = i proteina 10 sierica indotta dall'interferone γ; IQR = range dell'interquartile; LCQ = Leicester Cough Questionnaire; NPS = tampone nasofaringeo; PCR = polymerase chain reaction; QoL = qualità della vita; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; TNF = tumor necrosis factor

**AFFILIAZIONI:** Department of Respiratory and Critical Care Medicine (Drs Yong-hua Gao and Zhang), The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan; State Key Laboratory of Respiratory Disease (Drs Yong-hua Gao, Guan, Xu, Lin, Tang, Yang Gao, Zhong, and Chen; Mr Lin; and Ms Li), National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Diseases, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong; and Department of Geriatrics (Dr Xu), Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, China.

Drs Yong-hua Gao, Guan, e Xu hanno contribuito in parti uguali a quest'articolo.

I pazienti con bronchiectasie sviluppano frequentemente riacutizzazioni infettive caratterizzate da un aumento della frequenza della tosse e del volume e della purulenza dell'espettorato che determinano ricoveri ospedalieri, con elevati costi di trattamento.[1,2] Ancora più importante, frequenti riacutizzazioni impongono effetti negativi sulla qualità della vita (QoL)[3] e potrebbero accelerare la perdita della funzione polmonare e aumentare la mortalità.[4,5] A tutt'oggi, però, è poco chiaro quale siano i triggers che innescano le esacerbazioni bronchiectasie (BE). Poiché il trattamento antibiotico di BE ha dimostrato di ridurre i sintomi clinici, ripristinare la funzionalità polmonare, e contemporaneamente sopprimere le risposte infiammatorie sistemiche e delle vie aeree,[6,7] si è postulato che BE siano il risultato di infezioni batteriche di nuovi ceppi delle vie respiratorie o di una maggiore densità batterica, o di entrambi.[8] Tuttavia, Tunney e coll.[9] hanno dimostrato che la densità batterica totale e il microbiota, analizzati dalle colture e dal DNA 16s ribosomiale, non cambiano notevolmente durante il trattamento antibiotico di BE, suggerendo che i cambiamenti nella composizione del microbiota polmone potrebbero non giustificare in modo significativo le BE. Questo ci ha portato ad esaminare, negli adulti con bronchiectasie, il ruolo di altri patogeni potenziali, in particolare virus.

È stato ben stabilito che le infezioni virali respiratorie sono la causa principale delle riacutizzazioni di BPCO,[10,11] asma[12,13] e fibrosi cistica.[14,15] Un recente studio in bambini con bronchiectasie scoperto che i virus respiratori sono stati rilevati nel 48% di 77 BE, come definite da pneumologi pediatrici, ed erano associati con gli esiti clinici peggiori.[16] Tuttavia, il significato dell'infezione virale negli adulti con BE rimane sconosciuto. Inoltre, caratteristiche cliniche e ricerche in tema di BE associate a virus sono carenti, e le interazioni tra virus respiratori, batteri, e risposta immunitaria dell'ospite, che potrebbe riguardare direttamente la patogenesi delle bronchiettasie, come dimostrato nella BPCO,[17] meritano un'attenzione particolare da parte di ricercatori e clinici. Nel frattempo, biomarcatori come la proteina 10 sierica indotta dall'interferone γ (IP-10) sono stati proposti come surrogati di marcatori per predire le riacutizzazioni virus-associate della BPCO,[18] ma l'utilità nelle bronchiectasie non è mai stata valutata. In questo studio prospettico, abbiamo cercato di: (1) documentare l'incidenza di 16 virus respiratori comuni negli adulti con bronchiectasie durante stazionarietà e BE, (2) indagare le differenze cliniche tra BE virus-positive e virus-negative, e (3) valutare l'utilità dell'IP-10 sierica per la previsione di BE virus-correlate.

## Materiali e metodi

### *Pazienti e procedure di studio*

I pazienti con diagnosi di bronchiectasie, basata su una storia compatibile combinata con la dilatazione dei bronchi su scansione TC ad alta risoluzione (HRCT), sono stati reclutati dagli ambulatori del "The First Affiliated Hospital" dell'Università Medica di Guangzhou e da una precedente coorte per la valutazione degli effetti di ansia e depressione sulle BE[19] tra febbraio e marzo 2013. I pazienti erano di età ≥ 18 anni ed erano in fase di stabilità clinica, definita come assenza di BE o trattamento antibiotico per infezione respiratoria nelle ultime 4 settimane. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico del "The First Affiliated Hospital" dell'Università Medica di Guangzhou (approvazione Medical Ethics 2012 [file 29]). Il consenso informato scritto è stato ottenuto da tutti i partecipanti.

Nell'arco di 12 mesi, i pazienti sono stati valutati al basale, quando clinicamente stabili, e durante BE. Durante il follow-up, i pazienti sono stati tenuti a frequentare di routine la clinica pneumologica ogni 3 mesi. Oltre alle visite in programma, i pazienti con sintomi di esacerbazioni sono stati invitati a contattare immediatamente gli investigatori, con una visita aggiuntiva fissata entro 48 ore. BE sono state definite come persistenti (> 24 ore) se il peggioramento riguardava almeno tre sintomi respiratori, tra cui tosse, dispnea, emottisi, aumento della purulenza o del volume dell'espettorato, dolore toracico, febbre, deterioramento radiografico, disturbi sistemici o cambiamenti nell'auscultazione del torace.[20] Espettorato spontaneo o indotto è stato raccolto ad ogni visita per la coltura batterica, test virali, e per la misurazione dell'infiammazione delle vie aeree. Campioni di siero appaiati sono stati raccolti per la valutazione di infiammazione sistemica. Tutti i parametri sono stati misurati sia in fase di stazionarietà che durante BE.

### *Valutazione clinica*

Al basale è stata raccolta una storia completa tra cui età, sesso, indice di massa corporea, vaccinazione antinfluenzale nell'anno precedente, numero di riacutizzazioni infettive e ospedalizzazioni negli ultimi 24 mesi, oltre che attuale trattamento. Una scansione del torace HRCT entro 12 mesi è stata utilizzata per uno score radiologico basato sul numero di lobi bronchiectasici (la lingula era considerata come un lobo separato) e sulla gravità di dilatazione bronchiale (tubolare: 1 punto, varicosa: 2 punti, cistica: 3 punti), con il punteggio massimo di 18.[21] L'eziologia delle bronchiectasie è stata determinata dopo test meticoloso raccomandato dalle linee guida della British Thoracic Society[2] e discussioni di gruppo (Yong-hua Gao, WG, e GX). Sintomi delle basse e alte vie re-

**SUPPORTO FINANZIARIO:** Questo lavoro è stato supportato dal Changjiang Scholars e Innovative Research Team nell'Università ITR0961, Il National Key Technology R&D Program del 12th National Five-Year Development Plan [2012BAI05B01], e il National Key Scientific & Technology Support Program: Innovazione Collaborativa della ricerca clinica per la broncopneumopatia cronica ostruttiva e il cancro del polmone [No. 2013BAI09B09 to Drs Zhong and Chen].

**CORRISPONDENZA:** Rong-chang Chen, MD, FCCP, State Key Laboratory of Respiratory Disease, National Clinical Research Center for Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Disease, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, 151 Yanjiang Rd, Guangzhou, Guangdong 510120, China; e-mail: chenrc@vip.163.com

**© 2015 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS.** La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

**DOI:** 10.1378/chest.14-1961. CHEST 2015; 147(6):1635-1643

spiratorie sono stati registrati in stazionarietà e durante BE. La gravità delle bronchiectasie al basale è stata quantificata secondo il Bronchiectasic Severity Index (BSI).[4] QoL è stata valutata utilizzando il St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), il Leicester Cough Questionnaire (LCQ), e il COPD Assessment Test (CAT) per tutti i pazienti, quando clinicamente stabili, e in quelli con la prima BE che avevano uno o più esacerbazioni.[6,22]

### *Valutazione della densità batterica e della funzione polmonare*

Metodi per la valutazione della densità batterica dell'espettorato per *Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae*, e altri microrganismi potenzialmente patogeni sono stati illustrati in precedenza.[23] Ulteriori dettagli sono disponibili nell'e-Appendice 1. Dettagli di misurazione della funzionalità respiratoria sono riportati nell'e-Appendice 1.

### *Valutazione dei mediatori infiammatori, sistemici e delle vie aeree*

I livelli di IL-1 β IL-6, IL-8 e TNF-α sull'espettorato, e di IL-6, IL-8, TNF-α e IP-10 nel siero sono stati misurati utilizzando kit commerciale multiplex (Bio-Plex citochine Assay, Bio-Rad Inc) (14). La Proteina (CRP) e la conta leucocitaria sono stati misurati come marker di infiammazione. I dettagli sono forniti nell'e-Appendice 1.

### *Rilevamento del virus nel tampone rinofaringeo e nell'espettorato*

Il tampone rinofaringeo (NPS) e l'espettorato sono stati raccolti per le analisi di virologia. Sedici comuni patogeni del tratto respiratorio sono stati testati mediante PCR, come riportato in precedenza,[24] tra cui rhinovirus, virus influenzali A e B, virus parainfluenzali (1, 2, 3, e 4), coronovirus umana (HCoV) (HCoV-229E, OC43, NL63 e HKU1), virus respiratorio sinciziale, adenovirus, enterovirus, Bocavirus e Metapneumovirus. I campioni con soglia ≤ 35 sono stati considerati positivi, secondo le specifiche del costruttore (Guangzhou HuYanSuo Medical Technology Co, Ltd). Valori soglia bassi indicavano che erano necessari meno cicli di amplificazione PCR per rilevare acidi nucleici virali e, quindi, riflettevano una positività PCR di grandezza maggiore. Dettagli di rilevamento dei virus sono disponibili nell'e-Appendice 1.

### *Analisi statistica*

Poiché gli studi che indagano il ruolo delle infezioni virali nelle bronchiectasie sono carenti, assumendo che il tasso di rilevamento di virus in NPS e sputo nelle bronchiectasie in stazionarietà è del 19%, imputabile dalla BPCO,[11] 100 persone nel sottogruppo basale e nel sottogruppo durante esacerbazione erano richiesti per rilevare una differenza del 20% nella proporzione dell'infezione virale con un livello di significatività a due code di $p = 0,05$ e potenza del 90%. Pertanto, abbiamo previsto di includere 120 pazienti (ipotizzando un tasso di abbandono del 20% per acquisire gli eventi di riacutizzazione sufficienti per 1 anno di follow-up). I dati sono stati presentati come media (SD), mediana (range interquartile [IQR]), o conteggi (proporzione), a seconda dei casi. La densità batterica (unità formanti colonia [CFU]/ml) è stata trasformata in modo logaritmico prima dell'analisi. Le variabili categoriche sono state confrontate con il $\chi^2$ test. Per le variabili continue, i confronti di due gruppi sono stati eseguiti utilizzando il t test per dati non appaiati o Mann-Whitney test, se appropriato; analisi della varianza a una via o il test di Kruskal-Wallis sono stati applicati per i confronti a più gruppi a seconda dei casi. L'analisi di regressione logistica è stata effettuata per esaminare la relazione tra variabili indipendenti e presenza di virus. L'utilità di IP-10 nel predire infezione virale durante BE è stata studiata utilizzando le curve ROC. I risultati sono stati presentati come area sotto la curva e 95% CI. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo per tutte le analisi. Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando SPSS 16.0 (IBM) e GraphPad Prism, versione 5.0 (GraphPad Soft Ware Inc).

## Risultati

### *Pazienti*

Dei 119 pazienti reclutati (Figura 1), sono stati inclusi nelle analisi finali 58 con almeno una BE durante 1 anno di follow-up. Questi 58 pazienti hanno avuto 127 BE, con 100 BE oltre i 12 mesi di follow-up. Durante il periodo di studio, 26 pazienti non hanno avuto BE e 35 sì, ma non le hanno denunciate e, di conseguenza, non sono stati campionati. Questi 35 pazienti ebbero un totale di 77 esacerbazioni non dichiarate. Così, 119 pazienti hanno avuto un totale di 204 esacerbazioni (media, 1,7 esacerbazioni per paziente per anno) per tutto il periodo di studio. Le caratteristiche e le cause alla base delle bronchiectasie di 58 pazienti inclusi non differiscono da quelle dei 61 pazienti che hanno abbandonato (Tabella 1, e-Tabella 1). Dei 58 pazienti, 24 (41,4%) avevano una colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa* al basale. Di questi, solo uno ha ricevuto la vaccinazione influenzale in autunno prima dello studio, e 34 pazienti (58,6%) avevano bronchiectasie idiopatiche/postinfettive nella coorte di riferimento. Le caratteristiche di base con i diversi punteggi BSI sono presentate nel supplemento online (e-Tabella 2).

### *Rilevamento dei virus respiratori*

Il tempo mediano di campionamento è stato di 3 giorni (IQR, 2-5 d), non correlato al rilevamento dei virus ($p = 0,79$). Virus respiratori sono stati individuati su NPS o espettorato in 49 su 100 BE (49,0%) e 11 su 58 pazienti con bronchiectasie (18,9%) che poi hanno avuto riacutizzazioni ($p < 0,001$) (Figura 2) al basale. Nessuno degli adulti che erano virus-positivi al basale avevano lo stesso virus rilevato durante le esacerbazioni successive. Trenta (51,7%) sono risultati positivi per virus respiratori alla prima BE. Dei 24 pazienti con due o più BE, solo quattro avevano un virus identico a due differenti BE. Nelle 49 BE, sono stati rilevati 65 virus, inclusi 13 episodi con molti virus (e-Tabella 3). Tre dei 58 pazienti che hanno riportato riacutizzazioni avevano più virus isolati nelle bronchiectasie in fase di stazionarietà (influenza con rhinovirus, influenza con HCoV-OC43, e influenza con HCoV-229E). La distribuzione dei virus rilevati è mostrato nella Tabella 2 secondo il gruppo di studio e il tipo di campioni analizzati. I virus più comuni erano coronavirus, rinovirus, e virus dell'influenza A e B. I virus rilevati nelle BE in accordo alla gravità delle bronchiectasie, valutata con BSI, sono riassunti nella e-Tabella 4. I pazienti con bronchiectasie da moderata a

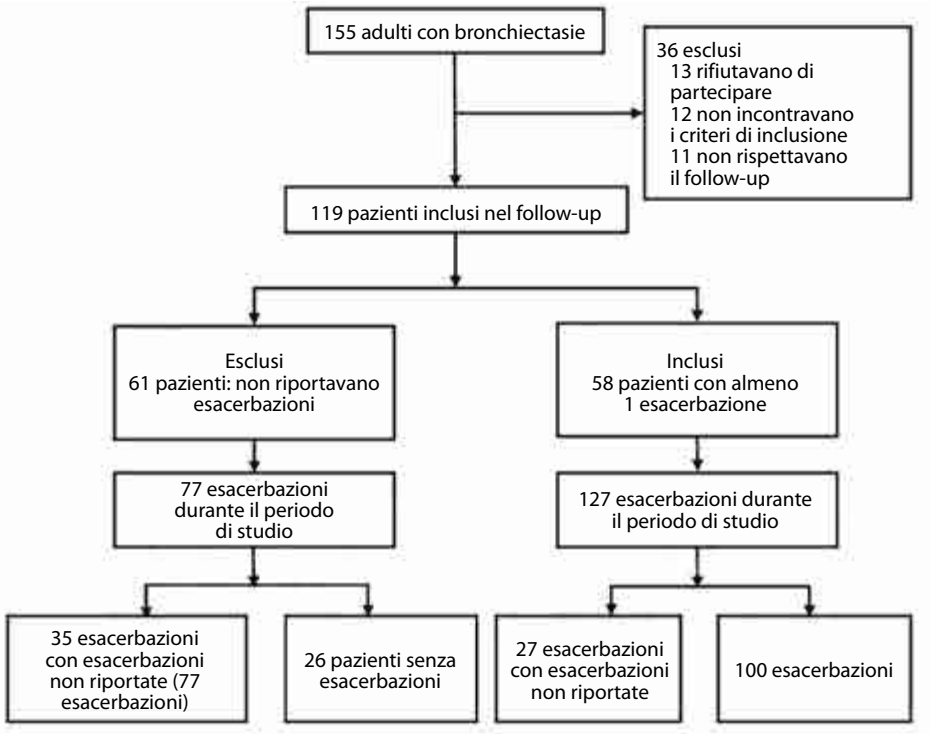

155 adulti con bronchiectasie
36 esclusi
13 rifiutavano di partecipare
12 non incontravano i criteri di inclusione
11 non rispettavano il follow-up
119 pazienti inclusi nel follow-up
Esclusi
61 pazienti: non riportavano esacerbazioni
Inclusi
58 pazienti con almeno 1 esacerbazione
77 esacerbazioni durante il periodo di studio
127 esacerbazioni durante il periodo di studio
35 esacerbazioni con esacerbazioni non riportate (77 esacerbazioni)
26 pazienti senza esacerbazioni
27 esacerbazioni con esacerbazioni non riportate
100 esacerbazioni

Figura 1 – *Flowchart del reclutamento dei pazienti.*

grave (BSI ≥ 5) avevano maggiore positività di infezione virale rispetto a quelli con bronchiectasie lieve (BSI = 0-4; 56,0% vs 28,0%, rispettivamente; p = 0,015).

Set completi di campioni di virologia (NPS e espettorato) sono stati raccolti in 100 episodi di BE, senza che ci fossero campioni mancanti. Di questi, 45 virus furono

**TABELLA 1** ] Caratteristiche dei pazienti arruolati (Coorte A) e di quelli che furono esaminati durante esacerbazioni bronchiectasiche (Coorte B)

| Parametri | Coorte A (n = 119) | Coorte B (n = 58) | Valore p[a] |
|---|---|---|---|
| Età, anni | 44,46 (14,34) | 44,27 (14,35) | 0,93 |
| Maschi, No. (%) | 42 (35,29) | 20 (34,48) | 0,92 |
| BMI, kg/m$^2$ | 20,24 (3,16) | 19,84 (2,98) | 0,43 |
| Bronchiectasis severity index | 6,73 (3,96) | 7,14 (4,45) | 0,54 |
| Spirometria basale | | | |
| $FEV_1$, L | 1,83 (0,74) | 1,69 (0,69) | 0,24 |
| $FEV_1$% teorico | 64,90 (23,04) | 62,66 (23,02) | 0,55 |
| FVC, L | 2,50 (0,85) | 2,42 (0,84) | 0,58 |
| FVC % teorico | 74,55 (19,79) | 73,33 (21,06) | 0,95 |
| $FEV_1$/FVC % | 71,81 (14,06) | 69,11 (13,13) | 0,23 |
| Frequenza delle esacerbazioni negli ultimi 12 mesi | 2 (1,00-3,00) | 2 (1,00-2,00) | 0,60 |
| Ricoveri negli ultimi 12 mesi | 0 (0,00-1,00) | 0 (0,00-1,00) | 0,66 |
| Reiff score modificato per l'HRCT del torace | 7,55 (3,89) | 8,23 (3,95) | 0,28 |
| Colonizzazione *Pseudomonas aeruginosa*, No. (%) | 43 (36,13) | 24 (41,38) | 0,50 |
| Trattamenti, No. (%) | | | |
| Steroidi inalatori | 15 (12,61) | 9 (15,52) | 0,60 |
| Macrolidi | 41 (34,45) | 26 (44,83) | 0,18 |
| Vaccinazione per l'influenza negli ultimi 12 mesi | 1 (0,84) | 1 (1,72) | 0,61 |

I dati sono presentati come medie (SD) o mediane (IQR) a meno che diversamente indicato. HRCT = TAC ad alta risoluzione; IQR = range interquartile range.
[a]Valori di p: si riferiscono a paragoni fra gruppi con l'uso del $\chi^2$ test (dati categorici), analisi del t test, o Mann-Whitney test, quando appropriato.

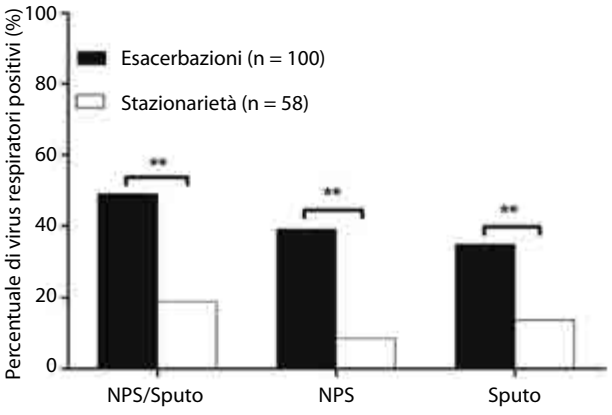



Figura 2 – *Rilievo dei virus respiratori su NPS e sullo sputo durante stazionarietà e esacerbazioni mediante PCR. **p < 0,001. NPS = tampone nasofaringeo.*

rilevati in 39 (39,0%) rispetto ai cinque virus in cinque dei 58 pazienti durante bronchiectasie in fase di stazionarietà su NPS (8,6%; p < 0,001) (Figura 2, Tabella 2). Quarantadue virus furono rilevati in 35 dei 100 episodi di BE (35,0%) rispetto agli 11 virus in otto dei 58 pazienti durante fase di stazionarietà nell'espettorato (13,8%; p < 0,001) (Figura 2, Tabella 2). Confrontando i risultati PCR delle vie aeree superiori e inferiori durante BE, abbiamo trovato virus respiratori in 25 delle 49 BE virus-positive (51,0%) sia su NPS che sputo (κ = 0,49), con lo stesso tipo di virus in 22 BE virus-positive (44,9%). Inoltre, i tassi di rilevamento di virus nel solo NPS (14 su 49, 28,6%) non erano diversi da quelli solo nella saliva (10 di 49, 20,4%) (p = 0,35). Il valore di soglia del ciclo medio di PCR per campioni virus-positivi durante BE era inferiore a quello in fase di stazionarietà (BE, 28,44 [SD, 4,27]; bronchiectasie in fase di stazionarietà, 30,84 [SD, 2,44]; p < 0,032).

### *Impatti dell'infezione virale sugli indici clinici durante BE*

Le probabilità che BE virus-positive fossero associate a sintomi individuali sono riassunte in e-Tabella 5. Naso chiuso e raucedine sono stati i sintomi più comuni

**TABELLA 2** ] Distribuzione dei virus su NPS o sputo durante 49 delle 100 esacerbazioni riportate da 58 pazienti con bronchiectasie

| | Tutti | | Sputo | | NPS | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Virus | Esacerbazioni | Stazionarietà | Esacerbazioni | Stazionarietà | Esacerbazioni | Stazionarietà |
| Cases, No. | 100 | 58 | 100 | 58 | 100 | 58 |
| Total viruses, No. | 65 | 14 | 42 | 11 | 45 | 5 |
| Coronavirus | 19 (19,0) | 5 (8,6) | 9 (9,0) | 3 (5,2) | 15 (15,0) | 3 (5,2) |
| 229E | 6 (6,0) | 1 (1,7) | 0 (0,0) | 1 (1,7) | 6 (6,0) | 0 (0,0) |
| OC43 | 9 (9,0) | 2 (3,4) | 5 (5,0) | 2 (3,4) | 6 (6,0) | 1 (1,7) |
| NL63 | 2 (2,0) | 0 (0,0) | 2 (2,0) | 0 (0,0) | 2 (2,0) | 0 (0,0) |
| HKU1 | 2 (2,0) | 2 (3,4) | 2 (2.0) | 0 (0,0) | 1 (1,0) | 2 (3,4) |
| Rhinovirus | 16 (16,0) | 2 (3,4) | 14 (14,0) | 2 (3,4) | 10 (10,0) | 1 (1,7) |
| Influenza | 16 (16,0) | 4 (6,9) | 8 (8,0) | 3 (5,2) | 14 (14,0) | 1 (1,7) |
| Influenza A | 12 (12,0) | 3 (5,2) | 4 (4,0) | 3 (5,2) | 10 (10,0) | 0 (0,0) |
| 2009 Influenza A (H1N1) | 3 (3,0) | 0 (0,0) | 3 (3,0) | 0 (0,0) | 3 (3,0) | 0 (0,0) |
| Influenza B | 1 (1,0) | 1 (1,7) | 1 (1,0) | 0 (0,0) | 1 (1,0) | 1 (1,7) |
| Parainfluenza | 3 (3,0) | 0 (0,0) | 2 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (1,0) | 0 (0,0) |
| Type 1 | 1 (1,0) | 0 (0,0) | 1 (1,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Type 2 | 1 (1,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,0) | 0 (0,0) |
| Type 3 | 1 (1,0) | 0 (0,0) | 1 (1,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Type 4 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Respiratory syncytial virus | 7 (7,0) | 0 (0,0) | 5 (5,0) | 0 (0,0) | 3 (3,0) | 0 (0,0) |
| Metapneumovirus | 1 (1,0) | 0 (0,0) | 1 (1,0) | 0 (0,0) | 1 (1,0) | 0 (0,0) |
| Enterovirus | 2 (2,0) | 1 (1,7) | 2 (2,0) | 1 (1,7) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Adenovirus | 1 (1,0) | 2 (3,4) | 1 (1,0) | 2 (3,4) | 1 (1,0) | 0 (0,0) |

I dati sono espressi come No. (%) a meno che diversamente indicato. NPS = tampone nasofaringeo.

**TABELLA 3** ] Variazioni nella qualità della vita nelle BE virus-positive e in quelle virus-negative

| Parametro | BE virus-positive (n = 30) | BE virus-negative (n = 28) | Valore p |
|---|---|---|---|
| ΔSGRQ score[a] | 10,10 (13,59) | 6,75 (13,26) | 0,35 |
| ΔLCQ score[a] | −2,50 (3,13) | −1,41 (3,29) | 0,20 |
| ΔCAT score[a] | 8,13 (7,83) | 5,11 (7,48) | 0,14 |

I dati sono indicate come score di parametro (SD) a meno che diversamente indicato.
BE = esacerbazioni di bronchiectasie, CAT = COPD Assessment Test; Δ = cambio in; LCQ = Leicester Cough Questionnaire; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire.
[a]Variazione media fra bronchiectasie durante BE e in fase di stazionarietà.

durante BE virus-positive. QoL è stata misurata in 58 pazienti alla prima BE. Di questi, 30 erano nel gruppo virus-positivi e 28 nel gruppo virus-negativo. Le variazioni di SGRQ, LCQ e punteggi totali CAT tra BE e fase di stazionarietà in pazienti del gruppo virus positivi erano più significative (anche se non statisticamente significative) rispetto a quelli dei pazienti nel gruppo virus-negativi (Tabella 3).

La spirometria è stata valutata in 43 (87,8%) BE virus-positive e 46 (90,2%) virus-negative. BE virus-positive non si sono associate a un maggiore declino del $FEV_1$ (media −0,12 L [SD, 0,31 L] vs −0,08 L [SD, 0,23 L]; p = 0,48) rispetto a BE virus-negative.

La densità batterica è stata misurata in 45 (91,8%) BE virus positive e 48 (94,1%) virus-negativa. Sono stati inclusi pazienti con infezione da *Pseudomonas aeruginosa* al basale e durante BE. Di questi, 19 (42,2%) erano BE virus-positivi e 12 (25,0%) virus-negativi. Variazioni nella densità batterica totale media nelle BE virus positive non erano diverse da quelle virus-negative (0,01 $\log_{10}$ CFU/ml [SD, 0,93] vs 0,10 $\log_{10}$ CFU/ml [SD, 0,99]; p = 0,78).

Il livello di CRP e la conta leucocitaria totale sono stati ottenuti in 44 (89,8%) BE virus positive e 48 (94,1%) virus-negative. I livelli di IL-6, IL-8, TNF-α, e IP-10 sono stati ottenuti in 41 (83,7%) (84,3%) BE virus-negative e 43 BE virus positive. Per tutte le BE, i valori mediani di IL-6 e TNF-a sierici sono aumentati a 1,66 pg/mL (IQR, 0,00-9,91) e 0,27 pg/mL (IQR, 0,00-5,68), rispettivamente, durante BE virus positive, superiori rispetto alle BE virus-negative (p = 0,042 e p = 0,022 rispettivamente) (Tabella 4). Comunque, non ci sono variazioni significative negli altri parametri di infiammazione sistemica, inclusi i livelli di CRP, la conta dei globuli bianchi e i livelli di IL-8 level, fra BE virus-positive e BE virus-negative (Tabella 4). Per misurare l'infiammazione delle vie aeree era disponibile l'espettorato durante BE (n = 89) con 42 pazienti (85,7%) nel gruppo virus-positivo e 47 (92,2%) in quello virus-negativo. Le BE virus-positive erano associate con variazioni più grandi nell'espettorato di IL-1ß e TNF-α (mediana, 19,37 ng/mL [IQR, 0,64-33,86] e 12,42 ng/mL (IQR, 1,00-39,46), rispettivamente) rispetto a quelle virus-negative (p = 0,03 e p = 0,024, rispettivamente), ma non per i livelli di IL-6 e IL-8 nell'espettorato (Tabella 4).

Inoltre, le riacutizzazioni virus positive sono state associate con una maggiore probabilità di ricevere antibiotici rispetto alle BE virus-negative (33 di 49 [67,3%] vs 22 di 51 [43,1%]; p < 0,015), ma non di ospedalizzazione (otto dei 49 [16,3%] vs sei dei 51 [11,8%]; p = 0,51].

### *Valore diagnostico di IP-10 sierica per infezione virale*

I valori mediani di IP-10 sierica sono risultati significativamente aumentati nei pazienti con virus respiratori rilevati durante BE (virus-positivi, 2,27 ng/mL [IQR, 1,28-3,79]; virus-negativi, 1,43 ng/mL [IQR, 1,02-2,46]; p < 0,018). L'area sotto la curva ROC per IP-10 sierica per identificare BE virus-positive era 0,65 (95% CI, 0,53-0,77) con la soglia di 2049,64 pg/mL, corrispondente a una sensibilità di 0,60 (95% CI, 0,43-0,74) e una specificità di 0,64 (95% CI, 0,48-0,78) (Figura 3). I valori predittivi positivi e negativi erano 0,60 e 0,64, rispettivamente.

## Discussione

A nostra conoscenza, questo è stato il primo grande studio prospettico per determinare l'incidenza e l'impatto clinico delle infezioni virali, utilizzando metodi basati sulla PCR, nelle BE degli adulti. Abbiamo riscontrato che: (1) BE erano significativamente associate con la presenza di virus in NPS e sputo, essendo coronavirus, rinovirus, e il virus dell'influenza i più comuni; (2) BE virus-positive sono associate ad un significativo aumento dei marker di infiammazione sistemica e delle vie aeree, e maggiormente soggette alla necessità di una terapia antibiotica IV rispetto alle BE virus-negative, (3) l'infezione virale durante BE non ha effetti significativi sulla qualità di vita (sebbene ci sia un maggiore deterioramento nelle BE virus-positive), sulla funzione polmonare e sulla densità batterica; e (4) livelli sierici di IP-10 hanno un'importanza limitata per la previsione di infezione virale durante BE.

**TABELLA 4** ] Cambi nei mediatori durante BE virus-positive e virus-negative

| Markers infiammatori | Esacerbazioni virus-positive (n = 42) | Esacerbazioni virus-negative (n = 43) | Valore p |
|---|---|---|---|
| Cambi nei markers sistemici infiammatori | | | |
| WBC,[b] media (SD), X $10^9$/L | 1,47 (2,84) | 1,80 (2,50) | 0,55 |
| CRP,[b] mg/dL | 0,97 (0,22 a 3,46) | 0,74 (0,08 a 2,55) | 0,37 |
| IL-6, pg/mL | 1,66 (0,00 a 9,91) | 0,27 (0,00 a 5,68) | 0,042[c] |
| IL-8, pg/mL | 1,50 (–0,16 a 5,45) | 1,36 (–1,35 a 2,71) | 0,26 |
| TNF-α, pg/mL | 0,23 (–0,03 a 8,23) | 0,00 (–0,51 a 1,17) | 0,022[c] |
| Cambi nei markers infiammatori delle vie aeree | n = 42 | n = 47 | |
| IL-1ß, ng/mL | 19,37 (0,64 a 33,86) | 4,76 (–4,16 a 17,25) | 0,03[c] |
| IL-6, ng/mL | 2,92 (–1,71 a 10,01) | 2,90 (–0,02 a 5,30) | 0,84 |
| IL-8, ng/mL | 7,21 (–31,10 a 26,39) | 3,93 (–39,67 a 42,81) | 0,72 |
| TNF-α, ng/mL | 12,42 (1,00 to 39,46) | 2,70 (–4,35 to 15,50) | 0,024[c] |

I dati sono espressi come mediana (IQR) a meno che diversamente indicato. CRP = proteina C-reattiva; TNF = tumor necrosis factor. Vedi la legenda della Tabella 3 per le altre abbreviazioni.
[a]Variazione fra bronchiectasie durante BE e in fase di stazionarietà.
[b]N = 44 e 48 nelle BE virus-positive e virus-negative, rispettivamente.
[c]Statisticamente significativo (p ≤ 0,05).

Abbiamo trovato virus respiratori in misura significativamente più elevata nelle BE (49,0%) che in condizioni di stazionarietà (18,9%). L'incidenza globale delle infezioni virali in BE era coerente con altri studi riguardanti le bronchiectasie pediatriche, la BPCO e la fibrosi cistica.[11,15,16] Inoltre, il valore medio di PCR CT nelle BE era nettamente inferiore (28,44 [SD, 4,27] vs 30,84 [SD, 2,44]; p = 0,032), indicando una maggiore magnitudo della positività PCR. Questi risultati supportano all'unanimità un ruolo fondamentale per i virus respiratori nelle BE, come evidenziato nella BPCO e la fibrosi cistica.[11,15,25] Coronavirus, rinovirus e virus dell'influenza sono stati comunemente identificati nelle BE, il che era in linea con lo studio della BPCO condotto a Hong Kong, Cina.[10] Il tasso di rilevamento più elevato del virus dell'influenza, nel nostro studio, potrebbe essere dovuto al tasso di vaccinazione antinfluenzale estremamente basso del 0,84%, rispetto al 74% nella coorte East London di BPCO.[25]

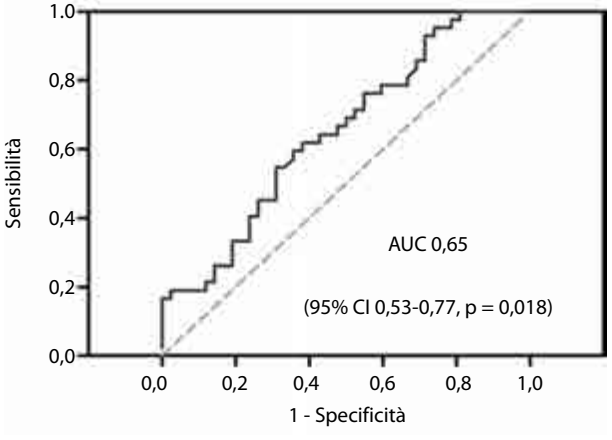



Figure 3 – *Curve ROC for serum interferon-γ-Proteina 10 sierica indotta dall'interferone nel predire le infezioni virali durante esacerbazione di bronchiectasie. AUC = area sotto la curva.*

Il tasso di rilevamento di virus nelle bronchiectasie clinicamente stabili assomigliava a quello di soggetti sani (13,4% in uno studio di esacerbazione della BPCO a Guangzhou [dati non pubblicati]). Inoltre, il tasso di trasporto virale nelle bronchiectasie in fase di stazionarietà (11 di 58, 18,9%) era simile a quella nella fibrosi cistica (91 di 380, 24%).[15] Pertanto, il tasso di trasporto virale nella malattia cronica delle vie aeree stabile, tra cui le bronchiectasie, potrebbe non essere significativamente diverso da quello della popolazione adulta sana.

Un dato interessante è stato che il tasso di rilevamento di virus respiratori durante BE era più alto nei pazienti con bronchiectasie da moderate a gravi (cioè, BSI ≥ 5) (e-Appendice 1). Le interpretazioni sottostanti rimangono del tutto poco chiare, ma potrebbero essere le seguenti: (1) I partecipanti con bronchiectasie moderate o gravi erano inclini a BE virus-indotte, a causa della ridotta produzione di interferone innato in seguito ad infezione virale, come evidenziato nei pazienti con asma[26-28]; (2) soggetti con bronchiectasie moderate o gravi hanno più probabilità di ospitare una colonizzazione batterica, che potrebbe aumentare la suscettibilità al virus per sovra-regolazione dell'ICAM-1[29,30]; e (3) il

numero relativamente piccolo di BE avrebbe distorto le nostre stime del sottostante rapporto tra infezione virale e severità delle bronchiectasie.

Abbiamo dimostrato che l'infezione virale durante BE non ha un impatto significativo sulla qualità di vita, il che potrebbe essere spiegato dal fatto che i sintomi sistemici e delle vie aeree inferiori non sono risultati significativamente differenti nelle BE virus-positive rispetto a quelle virus-negativi, o che la capacità discriminante di questionari non specifici era limitata. Inoltre, le infezioni virali durante BE non si sono associati a marcate variazioni del $FEV_1$ dal basale, il che implica che $FEV_1$ non è un marcatore sensibile di BE.[8] Questionari specifici per malattia e indicatori più sensibili della spirometria, come l'indice di clearance polmonare, meritano ulteriori indagini per stabilire se l'infezione virale durante BE è associato a peggiore QoL e maggiore riduzione della funzione polmonare.[31,32]

I batteri sono stati spesso isolati da pazienti con bronchiectasie in fase di stazionarietà. Si è postulato che i virus respiratori turbino l'equilibrio tra l'infezione batterica cronica e la risposta ospite-difesa, portando all'aumento di batteri e delle risposte infiammatorie, che, a loro volta, determinano BE. Sebbene BE virus-positive non fossero associati ad un aumento della densità batterica nel nostro studio, c'è stato un significativo aumento dei marker di infiammazione sistemica e delle vie aeree (tra cui IL-6 sierica, TNF-α, e IL-1 b nell'espettorato). Cambiamenti nella comunità batteriche o nella virulenza causati da un'infezione virale, e non necessariamente un incremento numerico, potrebbero portare a notevoli aumento della risposta infiammatoria, che, a sua volta, stimola l'esacerbazione di sintomi. Inoltre, i pazienti con BE virus-positivi erano più propensi a richiedere antibiotici IV, implicando maggiori impatti negativi dell'infezione virale su BE.

IP-10 sierica è stato un indicatore promettente riacutizzazione virus associata di BPCO.[18,33] Sebbene IP-10 sierica fosse aumentata durante BE virus positive, abbiamo scoperto che l'accuratezza diagnostica era scadente per la previsione di infezione virale durante BE. Dati i bassi valori predittivi positivi e negativi, i nostri risultati suggeriscono che l'IP-10 sierica non è un surrogato ideale di infezione virale durante BE nella pratica clinica. Nuovi biomarcatori per identificare BE virus associate sono urgentemente necessari per orientare la futura terapia antivirale, visto anche che gli agenti antivirali sono sempre più disponibili.[34]

Le potenziali implicazioni cliniche del nostro studio sono le seguenti: (1) Determinazione dei contributi dei vari tipi di virus respiratori nelle BE offrono il razionale per la terapia antivirale; (2) l'integrazione dei dati virologici può meglio guidare l'appropriato l'uso di antibiotici in clinica in futuro; (3) fornitura di prove per la vaccinazione antinfluenzale in popolazioni ad alto rischio per bronchiectasie; (4) ispirazione per future ricerche in materia di meccanismi di esacerbazioni virus-indotte, in particolare la carente produzione di interferone di bronchiectasie; e (5) l'estensione della nostra comprensione di altri meccanismi fisiopatologici rilevanti nelle bronchiectasie, non solo basandosi su prove estrapolate dalla fibrosi cistica.

Questo studio ha alcune limitazioni intrinseche. I pazienti sono stati invitati a contattare gli investigatori, una volta verificatasi una BE. Pertanto, le BE più miti che rispecchiavano le infezioni del tratto respiratorio superiore potrebbero essere state misconosciute. Le indagini di follow-up nel programma per determinare gli effetti dell'infezione virale sul recupero dei sintomi non potevano essere portati a termine a causa della scarsa compliance e della mancanza di un diario elettronico convalidato. Questo riflette la pratica nella vita reale, in cui i pazienti sono stati spesso riluttanti a registrare i loro sintomi utilizzando il diario quotidiano. Perché il nostro studio era effettuato in un unico centro medico, alcuni dei nostri risultati devono essere ulteriormente validati in studi multicentrici.

In sintesi, abbiamo dimostrato che i virus respiratori sono una delle principali cause di BE negli adulti. Occorrono ulteriori studi che determinino i meccanismi delle BE virus-indotte e come i virus impattino le comunità microbiche delle basse vie aeree.

## Riconoscimenti

**Contributo degli autori:** Yong-hua Gao, W.G., G.X., G.Z., e R.C. si assumono la responsabilità per l'integrità dei dati e l'accuratezza dell'analisi dei dati e hanno contribuito alla progettazione dello studio; Yong-hua Gao, W.G., e G.X. hanno contribuito alle interviste dei pazienti e all'analisi e interpretazione dei dati; Yong-hua Gao, W.G., G.X., Zhi-ya Lin, Y.T., Zhi-min Lin, Gao Yang, H.L., e N.Z. hanno reclutato i pazienti; Yong-hua Gao, W.G., e G.X. hanno contribuito alla revisione critica del manoscritto; Yong-hua Gao, W.G., G.X., Zhi-ya Lin, Y.T., Zhi-min Lin, Gao Yang, H.L., N.Z., G.Z., e R.C. hanno approvato il progetto definitivo per la pubblicazione.

**Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi:** Gli autori hanno riferito a *CHEST* che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

**Ruolo degli sponsor:** Gli sponsor non hanno avuto alcun ruolo nel disegno dello studio, nella raccolta e nell'analisi dei dati, o nella sottomissione. Le opinioni espresse in questo articolo sono quelle degli autori e non rappresentano quelle degli sponsor.

**Altri contributi:** Gli autori ringraziano Dan-hong Su, MM, per la sua assistenza nelle colture batteriche dell'espettorato; Wen-kuan Liu, PhD; Zi-feng Yang, PhD; e Wen-da Guan, PhD, per la loro assistenza nella rilevazione dei virus e Wei Luo, MS, e Ke-fang Lai, PhD, per la loro assistenza tecnica. Un ringraziamento speciale a Jing Li, MD; Xiu-Qing Chen, PhD; Ze-Guang Zheng, PhD; Jing Ping Zheng, MD; Chun-Li Tang, MM; Chun-rong Ju, PhD; e Yang Qing Zhan, MM, per la loro assistenza nell'arruolamento dei pazienti.

**Ulteriori informazioni:** Le e-Appendix ed e-Tabelle sono reperibili nell'area "Materiali Supplementari" dell'articolo online.

## Bibliografia

1. Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA, Montes de Oca R, Holland SM, Prevots DR. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in the United States, 1993-2006. *Chest*. 2010;138(4):944-949.
2. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65(suppl 1):i1-i58.
3. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R. Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 1997;10(8):1754-1760.
4. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):576-585.
5. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2007;132(5):1565-1572.
6. Murray MP, Turnbull K, Macquarrie S, Hill AT. Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J*. 2009;33(2):312-318.
7. Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, Doherty C, Govan JR, Hill AT. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(7):657-665.
8. Chang AB, Bilton D. Exacerbations in cystic fibrosis: 4—non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax*. 2008;63(3):269-276.
9. Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(10):1118-1126.
10. Ko FW, Ip M, Chan PK, et al. Viral etiology of acute exacerbations of COPD in Hong Kong. *Chest*. 2007;132(3):900-908.
11. Rohde G, Wiethege A, Borg I, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax*. 2003;58(1):37-42.
12. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ*. 1995;310(6989):1225-1229.
13. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ*. 1993;307(6910):982-986.
14. Asner S, Waters V, Solomon M, et al. Role of respiratory viruses in pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012;11(5):433-439.
15. Flight WG, Bright-Thomas RJ, Tilston P, et al. Incidence and clinical impact of respiratory viruses in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2014;69(3):247-253.
16. Kapur N, Mackay IM, Sloots TP, Masters IB, Chang AB. Respiratory viruses in exacerbations of non-cystic fibrosis bronchiectasis in children. *Arch Dis Child*. 2014;99(8):749-753.
17. Mallia P, Footitt J, Sotero R, et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(11):1117-1124.
18. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(6):662-671.
19. National Institutes of Health Clinical Center. The prevalence and impact of depression and anxiety symptoms in patients with non-CF bronchiectasis. NCT01688180. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2012. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01688180. Updated August 6, 2013.
20. Tsang KW, Ho PL, Lam WK, et al. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(3):723-727.
21. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 pt 1):1277-1284.
22. Murray MP, Turnbull K, MacQuarrie S, Pentland JL, Hill AT. Validation of the Leicester Cough Questionnaire in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2009;34(1):125-131.
23. Tsang KW, Chan K, Ho P, et al. Sputum elastase in steady-state bronchiectasis. *Chest*. 2000;117(2):420-426.
24. Liu WK, Chen DH, Liu Q, et al. Detection of human bocavirus from children and adults with acute respiratory tract illness in Guangzhou, southern China. *BMC Infect Dis*. 2011;11:345.
25. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1618-1623.
26. Sykes A, Edwards MR, Macintyre J, et al. Rhinovirus 16-induced IFN-alpha and IFN-beta are deficient in bronchoalveolar lavage cells in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1506-1514.
27. Sykes A, Macintyre J, Edwards MR, et al. Rhinovirus-induced interferon production is not deficient in well controlled asthma. *Thorax*. 2014;69(3):240-246.
28. Edwards MR, Regamey N, Vareille M, et al. Impaired innate interferon induction in severe therapy resistant atopic asthmatic children. *Mucosal Immunol*. 2013;6(4):797-806.
29. Chan SC, Shum DK, Tipoe GL, Mak JC, Leung ET, Ip MS. Upregulation of ICAM-1 expression in bronchial epithelial cells by airway secretions in bronchiectasis. *Respir Med*. 2008;102(2):287-298.
30. Sajjan US, Jia Y, Newcomb DC, et al. *H. influenzae* potentiates airway epithelial cell responses to rhinovirus by increasing ICAM-1 and TLR3 expression. *FASEB J*. 2006;20(12):2121-2123.
31. Quittner AL, Marciel KK, Salathe MA, et al. A preliminary quality of life questionnaire-bronchiectasis: a patient-reported outcome measure for bronchiectasis. *Chest*. 2014;146(2):437-448.
32. Rowan SA, Bradley JM, Bradbury I, et al. Lung clearance index is a repeatable and sensitive indicator of radiological changes in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):586-592.
33. Quint JK, Donaldson GC, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Hurst JR, Wedzicha JA. Serum IP-10 as a biomarker of human rhinovirus infection at exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137(4):812-822.
34. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children (published trials only). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD002744.

# Ventilazione meccanica per asma severa

*James Leatherman, MD*

L'asma nelle sue fasi di riacutizzazione, può portare a scompenso respiratorio che richiede assistenza ventilatoria. La ventilazione non invasiva può prevenire la necessità di intubazione endotracheale in pazienti selezionati. Per i pazienti che sono intubati e sottoposti a ventilazione meccanica, la strategia che predilige di evitare le complicanze legate alla ventilazione rispetto alla correzione dell'ipercapnia è stata proposta per la prima volta 30 anni fa ed è diventata l'approccio favorito. L'eccessiva iperinflazione polmonare costituisce infatti la principale causa di ipotensione e barotrauma. La conoscenza dei determinanti responsabili dell'iperinflazione è essenziale per una gestione ventilatoria corretta. La terapia standard per i pazienti con asma sottoposti a ventilazione meccanica consiste nell'assunzione di broncodilatatori inalatori, corticosteroidi, e farmaci usati per facilitare l'ipoventilazione controllata. Interventi non convenzionali come ad esempio l'heliox, l'anestesia generale, la broncoscopia e il supporto extracorporeo alle funzioni vitali sono altrettanto raccomandati per i pazienti con asma fulminante ma raramente sono necessari. La mortalità in fase acuta dei pazienti che sono ventilati meccanicamente per asma severa acuta è molto bassa ed è spesso associata con arresto cardiorespiratorio extra ospedaliero prima dell'intubazione. Tuttavia, i pazienti che sono stati intubati per asma severa presentano aumentato rischio di morte per esacerbazioni successive e devono essere gestiti di conseguenza in ambito ambulatoriale.

CHEST Edizione Italiana 2015; 3:37-47

**ABBREVIAZIONI:** ECLS = supporto extracorporeo alle funzioni vitali; NIV = ventilazione non invasiva; NMBA = agente bloccante neuromuscolare; PEEP = pressione positiva di fine espirazione; Ppk = pressione di plateau nelle vie aeree; VEI = volume polmonare a fine inspirazione

Approssimativamente il 2-4% dei pazienti che sono ospedalizzati per una riacutizzazione dell'asma richiederanno un supporto con ventilazione meccanica.[1,2] Le indicazioni per l'intubazione immediata includono l'arresto respiratorio, alterati livelli di coscienza, ed esaurimento muscolare.[3] La maggior parte dei pazienti ipercapnici non richiedono l'intubazione,[4] ma il peggioramento dell'acidosi respiratoria o il progressivo affaticamento nonostante una terapia ottimale denota il bisogno di assistenza ventilatoria. L'intubazione dei pazienti con asma è stata oggetto di revisione in un'altra pubblicazione.[5]

Il ruolo della ventilazione non invasiva (NIV) nell'asma severa acuta non è ben definito.[6-8] Una revisione della NIV nell'insufficienza respiratoria ha mostrato solo un'evidenza di livello C che supportasse

Manoscritto ricevuto il 15 luglio 2014; revisione accettata il 6 novembre 2014.

**AFFILIAZIONI:** Division of Pulmonary and Critical Care, Hennepin County Medical Center, University of Minnesota, Minneapolis, MN.

**CORRISPONDENZA:** James Leatherman, MD, Division of Pulmonary and Critical Care, Hennepin County Medical Center, 701 Park Ave, Minneapolis, MN 55415; e-mail: James.Leatherman@hcmed.org.

© **2015 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS.** La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

**DOI:** 10.1378/chest.14-1733. CHEST 2015; 147(6):1671-1680

un ruolo della NIV nell'asma e raccomandava che la sua applicazione fosse limitata a quella minoranza di pazienti attentamente selezionati e monitorati.[8] Tuttavia, una recente analisi di un database nazionale ha documentato un incremento nell'applicazione di NIV per l'asma potenzialmente fatale e allo stesso tempo una diminuzione dell'uso di ventilazione meccanica invasiva.[9] Cinque studi hanno riportato l'uso della NIV per i pazienti con asma che presentavano ipercapnia persistente o sforzo respiratorio eccessivo nonostante il trattamento con broncodilatatori e corticosteroidi. Dei 112 pazienti trattati con NIV, solo 19 (17%) alla fine richiedevano l'intubazione.[10-14] In uno di questi studi, la NIV era risultata efficace tanto quanto la ventilazione meccanica invasiva nell'abbassare la $PaCO_2$ dei pazienti con ipercapnia severa (Figura 1).[14] Nonostante non controllate, queste osservazioni suggeriscono che in assenza di controindicazioni quali coscienza alterata, instabilità emodinamica, eccessive secrezioni, o mancata collaborazione, un tentativo di NIV è appropriato nei pazienti con asma che altrimenti potrebbero richiedere l'intubazione.

## Gestione ventilatoria

I problemi chiave legati alla gestione ventilatoria dei pazienti con asma severa acuta includono: (1) i metodi per stabilire l'iperinflazione polmonare, (2) l'impatto delle impostazioni del ventilatore sulla severità dell'iperinflazione, e (3) le conseguenze e la gestione dell'ipercapnia.

### *Gestione dell'iperinflazione*

L'asma severa acuta è caratterizzata da un incremento marcato della resistenza nelle vie aeree e da un'iperinflazione polmonare. L'iperinflazione dinamica si ha

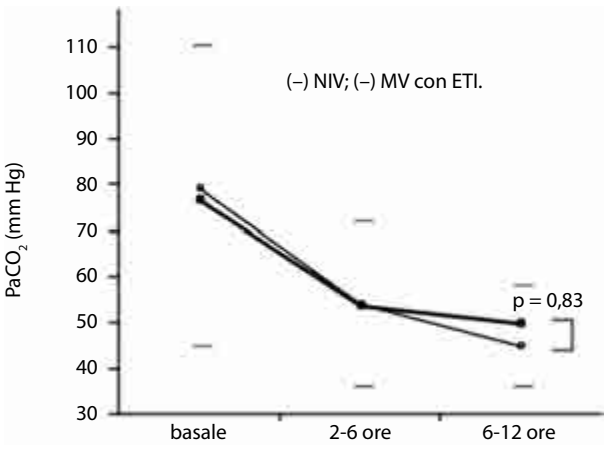



Figura 1 – *Variazione nella $PaCO_2$ con NIV e MV con ETI in pazienti con asma acuta e ipercapnia severa. (Dati osservazionali, pazienti non randomizzati.) ETI = intubazione endotracheale; MV = ventilazione meccanica; NIV = venilazione non invasiva. (Adattata col permesso di Murase e coll.[14])*

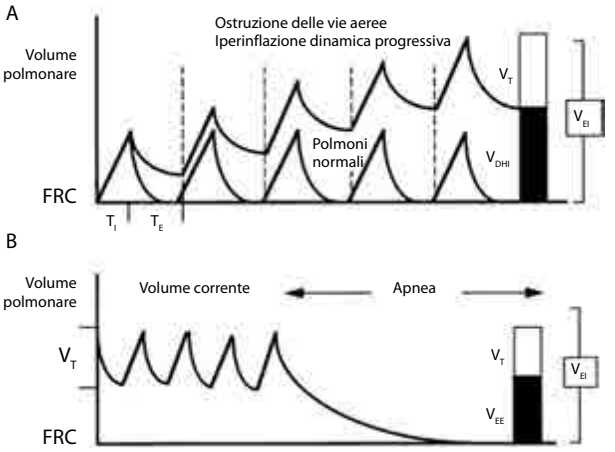



Figura 2 – *A, Iperinflazione dinamica. B, Misurazione di $V_{EI}$ e $V_{EE}$ attraverso l'applicazione di apnea prolungata. $V_{EE}$ e VDM sono equivalenti. FRC = capacità funzionale residua; $T_E$ = tempo di espirazione; $T_I$ = tempo di inspirazione; $V_{DHI}$ = volume causato da iperinflazione dinamica; $V_{EE}$ = volume a fine espirazione; $V_{EI}$ = volume a fine inspirazione; $V_T$ = volume corrente. (Ristampata con il permesso di Tuxen e Lane.[15])*

quando una riduzione del flusso respiratorio porta ad un'incompleta espirazione del volume corrente inalato. Quando il volume polmonare aumenta con i respiri successivi, una più alta pressione di ritorno elastico e un maggior diametro delle vie aeree aumentano il flusso

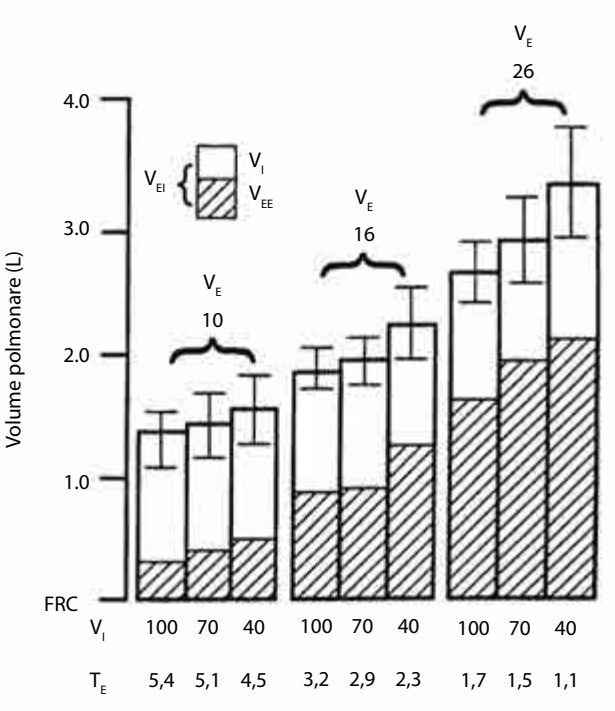



Figura 3 – *Effetti di $V_E$ e $V_I$ sull'iperinflazione dinamica durante ventilazione meccanica per asma severa. Si noti che $V_I$ ha un'influenza significativa sull'iperinflazione dinamica ai due livelli più alti di $V_E$, ma non a $V_E$ di 10 L/min; vedere il testo per la discussione. $V_E$ = ventilazione minuto; $V_I$ = velocità del flusso inspiratorio. Vedere la legenda della Figura 2 per le altre abbreviazioni. (Ristampata con il permesso di Tuxen e Lane.[15])*

dei gas espirati e viene rapidamente raggiunto un nuovo stato di equilibrio, in modo tale che l'intero volume corrente può essere espirato (Figura 2). In una sequenza di importanti studi, Tuxen e colleghi[3, 15, 16] e Williams e coll.[17] hanno valutato l'iperinflazione polmonare nell'asma severa attraverso la misurazione del volume di gas espirato durante apnea prolungata, definito come il volume polmonare alla fine dell'ispirazione (VEI) (Figura 2). Il VEI comprende il volume corrente e un volume addizionale di gas trattenuto a causa della iperinflazione dinamica (Figura 2). Come discusso più avanti, il VEI è influenzato sia dalla severità dell'ostruzione delle vie aeree che dai parametri ventilatori (Figura 3). In uno studio, il VEI si era rivelato essere il più attendibile predittore delle complicanze correlate al ventilatore.[17]

Uno dei metodi più comuni per valutare l'iperinflazione è attraverso la misurazione della pressione di plateau delle vie aeree (Pplat) e della auto-PEEP durante ventilazione a volume controllato (Figua 4).[3,18-21] Poiché pazienti non obesi con asma hanno tipicamente una compliance del sistema respiratorio vicino alla norma, la Pplat è primariamente influenzata dal grado di iperinflazione. In quattro serie di pazienti trattati con ventilazione meccanica per asma severa acuta, la Pplat media variava da 24 a 26 $cmH_2O$.[13,22-24] Si dovrebbe notare che la Pplat rappresenta la pressione alveolare media di fine ispirazione, e la pressione alveolare massima in alcune unità sarà più alta.

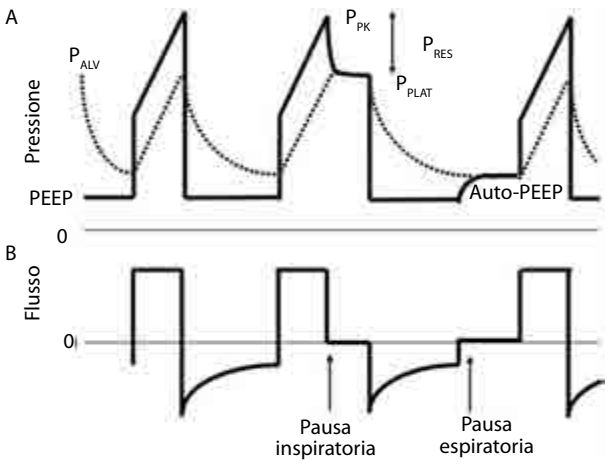



Figura 4 – *A, B, Rappresentazione schematica della pressione nelle vie aeree (A) e del flusso (B) durante ventilazione meccanica controllata. Si noti che il flusso persiste a fine espirazione, indicando che la pressione alveolare a fine espirazione supera la pressione nel circuito (i.e. l'auto-PEEP è presente). La linea punteggiata rappresenta* PALV. *PALV = pressione alveolare; PEEP = pressione positiva di fine espirazione;* PPK *= pressione di picco nelle vie aeree;* PPLAT *= pressione di plateau nelle vie aeree;* PRES *= pressione inspiratoria resistente al flusso. (Per cortesia di Robert Shapiro, MD.)*

Un limite superiore accettabile per la Pplat non è stato definito con precisione, ma la maggior parte degli algoritmi pubblicati hanno suggerito un valore di 30 $cmH_2O$.[5,18-21] Un solo studio non ha trovato alcuna relazione tra la Pplat e l'incidenza di ipotensione o barotrauma,[17] mentre tutti gli altri hanno osservato che tali complicanze risultano poco frequenti quando la Pplat rimane < 30 $cmH_2O$.[5,22] Valori più alti di Pplat generalmente indicano iperinflazione eccessiva ma, in presenza di ridotta compliance della parete toracica a causa di obesità o altre cause,[25] possono sovrastimare la pressione transpolmonare e il rischio delle complicanze legate alla ventilazione

L'auto-PEEP nell'asma severa spesso varia tra 10 e 15 $cmH_2O$[23,24] ma può essere più alta. Allo stesso modo della Pplat, il livello di auto-PEEP sopra il quale il rischio di complicanze aumenta non è stato ben definito. L'espirazione forzata può portare ad una sovrastima significativa dell'auto-PEEP, che può comportare potenzialmente una diminuzione non necessaria della ventilazione minuto.[26] L'attività del muscolo espiratorio non è sempre clinicamente evidente, specialmente nei pazienti obesi.[27] Ripetere la valutazione dopo un breve periodo di paralisi neuromuscolare è raccomandato quando l'auto-PEEP rimane marcatamente elevata nonostante la sedazione. A volte, valori di auto-PEEP inaspettatamente bassi possono essere osservati nei pazienti con asma fulminante che sono ventilati con frequenze respiratorie molto basse, presumibilmente a causa di occlusione delle vie aeree che previene la determinazione accurata della pressione alveolare di fine espirazione.[28]

La pressione di picco nelle vie aeree (Ppk) è stata usata anche per guidare la gestione del ventilatore.

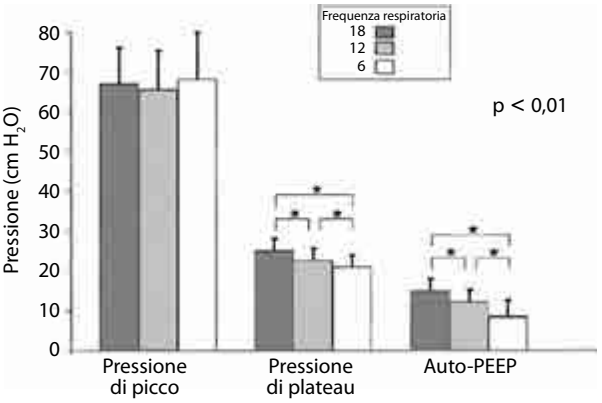



Figura 5 – *Pressione di picco, pressione di plateau e auto-PEEP a frequenze respiratorie di 18,12 e 6 respiri/min durante ventilazione meccanica per asma severa (n = 12). Vedere la legenda della Figura 4 per le altre abbreviazioni. (Ristampata con il permesso di Leatherman e coll.[24])*

La descrizione iniziale di ipoventilazione controllata per l'asma severa mirava a raggiungere una Ppk < 50 $cmH_2O$,[29] un approccio adottato da altri.[30] Una limitazione di questa strategia è che la Ppk è altamente dipendente dalle proprietà di resistenza del flusso inspiratorio e può non riflettere attendibilmente il grado di iperinflazione (Figura 4). Pazienti con asma che sono ventilati con alte velocità di flusso inspiratorio spesso presentano una Ppk > 50 $cmH_2O$, ma quest'ultima non predice necessariamente un aumentato rischio di barotrauma.[3,22] Inoltre, cambiamenti nella Ppk possono non riflettere in maniera consistente la riduzione nell'iperinflazione dinamica che segue un prolungamento dell'intervallo espiratorio, presumibilmente a causa di un incremento nella resistenza nelle vie aeree quando il volume polmonare diminuisce (Figura 5).[24]

### *Parametri ventilatori*

La ventilazione minuto rappresenta un determinante critico dell'iperinflazione nell'ambito della ostruzione severa delle vie aeree. Tuxen[15] ha documentato una marcata iperinflazione polmonare quando la ventilazione minuto aumentava da 10 L/min a 16 L/min e poi a 26 L/min, con aumentato rischio di ipotensione da barotrauma (Figura 3).[15,17] Livelli così elevati di ventilazione minuto dovrebbero chiaramente essere evitati, ma la limitazione estrema della ventilazione minuto, come richiamato da alcuni autori,[31] non è generalmente necessaria. Quando pazienti con asma con una ventilazione minuto basale di approssimativamente 10 L/min andavano incontro ad una riduzione nella frequenza respiratoria, sia laPplat sia l'auto-PEEP diminuivano come atteso, ma l'entità del cambiamento era relativamente modesta (Figura 5).[24] Ciò può essere spiegato dalla velocità del flusso di gas molto bassa dopo pochi secondi di espirazione (Figura 6).[24] Poiché il flusso diminuisce progressivamente durante l'espirazione, l'impatto di un determinato prolungamento del tempo di espirazione sulla dinamica di iperinflazione potrà essere inferiore a frequenze respiratorie più basse (Figura 6). Inoltre, una quantità significativa dell'iperinflazione polmonare in generale, nell'asma può essere determinata dai gas bloccati a valle dell'occlusione delle vie aeree che non rispondono prontamente alla manipolazione del ventilatore.[16] In breve, spesso si ottiene poco riducendo la frequenza respiratoria al di sotto dei 10-14 respiri/min quando si usa un volume corrente di 7-9 mL/kg. Un'eccezione si potrebbe verificare quando l'iperinflazione è marcata (Pplat > 30 $cmH_2O$) o sono insorte complicanze, in quanto anche una piccola riduzione nell'iperinflazione potrebbe avere un significativo impatto clinico.

Alte velocità di flusso inspiratorio (≥ 100 L/min) e un'onda quadra sono state raccomandate per i pazienti con ostruzione severa delle vie aeree.[3,18,22] Il razionale consiste nell'accorciare il tempo di inspirazione e allungare il tempo per l'espirazione, di conseguenza riducendo l'iperinflazione.[3] Nonostante questo approccio produca un rapporto inspirazione/espirazione più favorevole, ne consegue soltanto un ridotto prolungamento del tempo di espirazione (Tabella 1). Come dimostrato da Tuxen e Lane,[15] la velocità del flusso inspiratorio costituiva il maggior determinante dell'iperinflazione dinamica ad elevati livelli di ventilazione minuto ma aveva impatto minimo quando la ventilazione minuto era di 10 L/min (Figura 3). In breve, la velocità di flusso inspiratorio e l'onda hanno un impatto minimo sul grado di iperinflazione quando la ventilazione minuto è già stata limitata (Tabella 1).

Ci sono dati limitati riguardanti l'uso della PEEP esterna durante ventilazione meccanica controllata di pazienti con asma severa.[32-34] Alcuni pazienti con asma dimostrano una risposta bifasica, indicativa della classica limitazione del flusso espiratorio, in cui i livelli di PEEP applicata fino approssimativamente all'80% dell'auto-PEEP, non influenzano il volume polmonare o le pressioni nelle vie aeree, ma entrambi saranno aumentati dai livelli di PEEP maggiori (Figura 7).[32] Uno studio prospettico in pazienti con asma sottoposti a ventila-

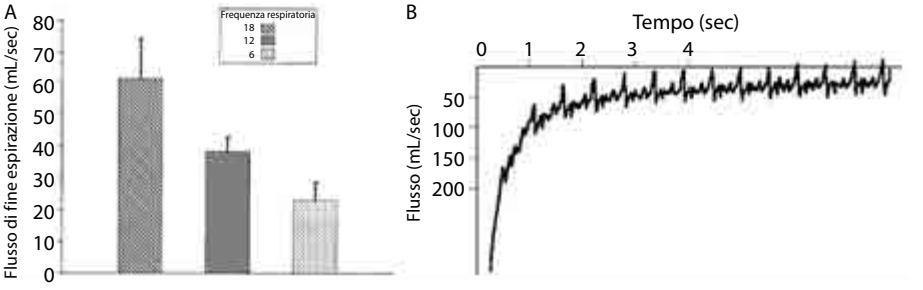



Figura 6 – *A, velocità del flusso di fine espirazione a frequenze respiratorie di 18,12, 6 respiri/min durante ventilazione meccanica per asma severa (n = 7). B, Traccia del flusso espiratorio da un unico paziente. (Ristampata con il permesso di Leatherman e coll.[24])*

**TABELLA 1** ] Effetto di velocità di flusso inspiratorio e onda in asma grave

| Velocità di flusso inspiratorio e onda | $T_I$, s | $T_E$, s | I:E Ratio | ΔDHI, mL | ΔAuto-PEEP, cm $H_2O$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 60 L/min, decelerazione | 1,1 | 3,2 | 1:3 | … | … |
| 120 L/min, quadrato | 0,3 | 4,0 | 1:13 | Circa −50 | Circa −1 |

Si assume un volume corrente di 600 mL, frequenza respiratoria di 14 respiri/min, compliance del sistema respiratorio di 60 mL/cm $H_2O$, e velocità del flusso di fine espirazione di 60 mL/s. DHI = iperinflazione dinamica; I:E ratio = rapporto tra il tempo di inspirazione e il tempo di espirazione; PEEP = pressione positiva di fine espirazione; $T_E$ = tempo di espirazione; $T_I$ = tempo di inspirazione; $V_I$ = velocità del flusso inspiratorio.

zione meccanica controllata ha dimostrato che la PEEP applicata peggiorava l'iperinflazione e aveva effetti dannosi sull'emodinamica.[33] Al contrario, è stato riportato anche che la PEEP applicata può produrre talvolta un paradossale sgonfiamento del polmone, come evidenziato da una riduzione nel volume polmonare e dalle pressioni nelle vie aeree (Figura 7).[34,35] Malgrado quest'ultima osservazione, l'esperienza clinica dovrebbe suggerire che una risposta favorevole alla PEEP applicata durante ventilazione meccanica controllata dei pazienti con asma è improbabile, e che la PEEP minima (≤ 5 $cmH_2O$) è raccomandata.[3,18-21] Se si intraprendesse un tentativo di aumento graduale della PEEP, esso dovrebbe essere bloccato se aumenta la Pplat.

### *Ipercapnia*

L'ipercapnia è comune durante la ventilazione meccanica di pazienti con asma severa. Uno studio ha riportato una $PaCO_2$ media di 68 mmHg e un pH di 7,18 nonostante una ventilazione minuto di 9 L/min.[24]
In un secondo studio la più alta $PaCO_2$ in prima giornata di ventilazione meccanica era in media di 67 mmHg e superava i 100 mmHg nel 12% dei casi.[36] Il termine ipercapnia "permissiva" può non risultare completamente accurato quando applicato all'asma severa. Poiché l'ipercapnia è una conseguenza dell'aumentato spazio morto di ventilazione causato dalla sovradistensione alveolare, i tentativi di ridurre la $PaCO_2$ aumentando la ventilazione minuto produrranno una maggiore iperinflazione e inoltre un ulteriore aumento dello spazio morto fisiologico. Tuxen e colleghi[3,15] hanno dimostrato che la normocapnia spesso richiedeva una ventilazione minuto di 15-20 L/min, un livello di ventilazione spesso associato con livelli di iperinflazione potenzialmente pericolosi.[17]

Effetti collaterali importanti dell'ipercapnia sono poco frequenti. Gli effetti sul sistema nervoso centrale e sul sistema cardiovascolare sono quelli di maggiore importanza. Edema cerebrale ed emorragia subaracnoidea sono stati attribuiti all'ipercapnia ma sono rari.[37,38] L'ipercapnia acuta aumenta il flusso sanguigno cerebrale e la pressione intracranica,[39] tale effetto è

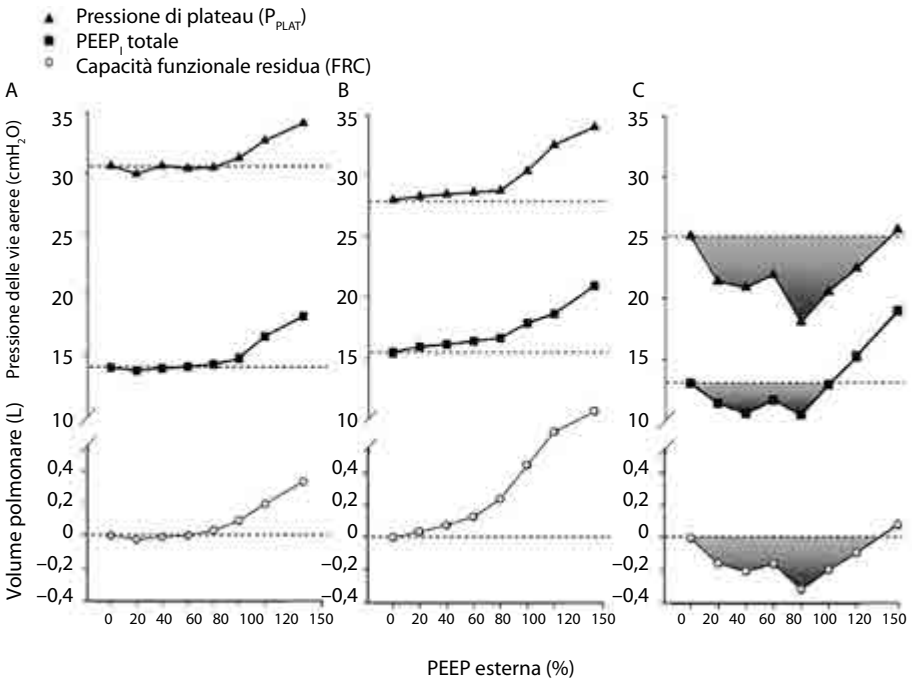



Figura 7 – *Effetti del progressivo aumento della PEEP esterna (come percentuale dell'auto-PEEP) su volume polmonare $P_{PLAT}$, e sulla PEEP totale (definita come pressione di occlusione misurata a fine espirazione) nei pazienti con ostruzione severa delle vie aeree: tre possibili risposte. A, Risposta bifasica che indica la limitazione del flusso espiratorio (nessun cambiamento in $P_{PLAT}$, PEEP totale, o volume polmonare, fino a quando la PEEP esterna non supera l'auto-PEEP, dopo di che tutto aumenta); B, Sovra-inflazione (aumento in volume polmonare $P_{PLAT}$, e PEEP totale a livelli di PEEP esterna meno che dell'auto-PEEP); C, "Deflazione paradossale" (riduzione nella $P_{PLAT}$, PEEP totale e volume polmonare). Vedere Figura 4 per l'espansione delle altre abbreviazioni. (Adattata col permesso di Caramez e coll.[34])*

di grande interesse nel contesto della anossia cerebrale conseguente ad arresto cardiorespiratorio prima dell'intubazione. Gli effetti cardiaci dell'ipercapnia acuta includono un crollo del pH intracellulare che riduce la contrattilità, ma un'attivazione simpatica ipercompensatoria con diretto effetto sulla contrazione cardiaca, e la gittata cardiaca di solito è aumentata.[39] Le aritmie legate all'ipercapnia non sono comuni in assenza di malattie cardiache sottostanti.

Gli agenti alcalinizzanti possono essere considerati quando il pH arterioso è persistentemente inferiore a 7,15-7,2.[3,18,22] Sfortunatamente, il bicarbonato di sodio presenta delle limitazioni come trattamento dell'acidosi respiratoria. La $CO_2$ che viene prodotta dalla reazione con HCO- + H+, attraversa le membrane cellulari e può potenzialmente portare a una diminuzione significativa del pH intracellulare se somministrata attraverso infusione rapida.[39] Inoltre, una anche parziale correzione della acidosi respiratoria severa può richiedere diverse centinaia di milliequivalenti di bicarbonato di sodio.[39] Qualora un agente alcalinizzante sia ritenuto necessario e la funzione renale è adeguata, un'alternativa al bicarbonato di sodio è la trometamina.[22,40,41] La trometamina non genera $CO_2$ o porta ad una diminuzione del pH intracellulare ed è stato osservato che fa regredire parzialmente gli effetti depressivi sul miocardio dell'ipercapnia acuta.[42] Quando non esiste una ragione urgente di correggere la acidemia (per esempio serie aritmie, iperkaliemia, instabilità emodinamica non spiegata), può essere ragionevole rifiutare la terapia alcalinizzante e aspettare che l'ipercapnia si risolva con una diminuzione dell'ostruzione delle vie aeree. Molti pazienti mostrano un miglioramento dell'ipercapnia durante le prime 12 ore di intubazione.[43]

## Gestione non ventilatoria

La terapia dei pazienti con asma severa ventilati meccanicamente ha tre componenti essenziali: broncodilatatori inalatori, corticosteroidi, e farmaci che ottimizzano l'interazione paziente-ventilatore. Ulteriori approcci non convenzionali, come la somministrazione di heliox o di anestetici generali, la broncoscopia, e il sostegno extra corporeo alle funzioni vitali (ECLS), possono essere considerati in casi selezionati ma sono raramente necessari.

### *Terapia standard*

Per somministrare broncodilatatori può essere utilizzato qualunque dosimetro inalatorio o nebulizzatore. Quando il rilascio è ottimale, la dose raccomandata di albuterolo è di 4-6 puffs attraverso dosimetro inalatorio o 2,5 mg attraverso nebulizzazione.[44] La somministrazione continua di albuterolo non è stata studiata durante ventilazione meccanica per asma severa, ma l'evidenza in pazienti non intubati suggerisce che questa non offra vantaggi rispetto ad una terapia intermittente.[45] Con dosi molto alte di albuterolo esiste un aumentato potenziale di effetti collaterali. In particolare l'acidosi lattica correlata all'albuterolo può costituire un serio interesse per i pazienti con asma che sono già in acidosi respiratoria.[46] La terapia combinata con ipratropio dovrebbe essere considerata.[47] I corticosteroidi presentano un effetto antinfiammatorio benefico che può diventare evidente tra le 6 e le 12 ore dalla somministrazione e sono un componente essenziale della terapia per l'asma severa acuta. La dose ottimale di corticosteroidi per pazienti con asma che richiedono ventilazione meccanica non è ancora stata stabilita, ma 2 mg/kg/die di metilprednisolone o un equivalente è probabilmente adeguata.[47]

La sedazione profonda è spesso necessaria per prevenire la dissincronia ventilatore-paziente e favorisce l'ipoventilazione controllata. Una combinazione di propofol (o di una benzodiazepina) e di fentanyl è ottimale, e possono essere richieste alte dosi.[12] Poiché i pazienti possono avere miglioramenti sostanziali nell'ostruzione delle vie aeree in 24-48 ore,[22,43] è opportuno evitare sedazione residua che ritarda inutilmente la estubazione. Il maggior vantaggio del propofol rispetto alle benzodiazepine è che esso permette una sedazione profonda con un risveglio rapido quando sospeso. I pazienti che richiedono un supporto ventilatorio prolungato possono beneficiare di un risveglio giornaliero con fisioterapia per diminuire il rischio di debolezza muscolare acquisita in terapia intensiva,[48] a patto che lo svezzamento dalla sedazione non sia accompagnato da un'agitazione eccessiva o da un marcato incremento nella pressione delle vie aeree.

La somministrazione di un agente bloccante neuromuscolare (NMBA) è talvolta necessaria. Risulta preferibile somministrare NMBA mediante boli intermittenti piuttosto che in infusione continua, poiché il dosaggio intermittente permette una valutazione seriale dell'adeguatezza della sedazione e può ridurre il rischio di miopatia associata a paralisi prolungata (vedere discussione successiva).[49] Quando agenti sedativi e oppioidi sono utilizzati in modo copioso, integrati con boli intermittenti di un NMBA solo se necessario, pochi pazienti richiederanno una paralisi neuromuscolare prolungata in continuo.[50]

*Interventi non convenzionali*

Heliox è una miscela di elio e ossigeno la cui densità è minore dell'aria. Heliox riduce la resistenza frazionale quando il flusso di gas è turbolento e, abbassando il numero di Reynolds, incoraggia il flusso laminare.[51] Poiché il beneficio di heliox dipende dalla percentuale di elio, i potenziali candidati per il suo uso dovrebbero richiedere una $F_{IO_2} \leq 0,4$.[51] Nonostante heliox sia stato usato nel trattamento dell'asma per più di 80 anni, relativamente pochi studi ne hanno descritto l'uso durante ventilazione.[51] In due recenti lavori è stata osservata una diminuzione nella $PaCO_2$ quando heliox era somministrato ai pazienti con asma, ma mentre in uno studio i parametri ventilatori erano continuamente aggiustati, nell'altro venivano inclusi per la maggior parte pazienti non intubati.[52,53] Studi successivi che mantenevano costante il volume corrente e la frequenza respiratoria hanno dimostrato che la $PaCO_2$ non era influenzata da heliox.[51,54] È stato riportato che Heliox diminuisce l'iperinflazione dinamica. Due studi che valutavano il suo uso in pazienti con COPD ventilati meccanicamente hanno mostrato che l'auto-PEEP era diminuita da una media di 4 e 8 $cmH_2O$ rispettivamente.[55,56] Al contrario noi abbiamo somministrato una miscela 70:30 di heliox a 9 pazienti ventilati meccanicamente con asma o COPD e non abbiamo potuto osservare un solo caso in cui heliox ha portato a una riduzione significativa negli indici di iperinflazione (Pplat, auto-PEEP) o $PaCO_2$.[57] La ragione della risposta variabile di heliox in studi differenti non è chiara.
La somministrazione di heliox dovrebbe essere associata a variazione quasi immediata dei parametri misurati e i cambiamenti che si verificano più tardivamente non dovrebbero essere attribuiti al suo utilizzo.
Un breve (15-30 min) tentativo terapeutico in cui gli indici di iperinflazione e $PaCO_2$ sono misurati prima e dopo la sua somministrazione, con o senza altri interventi, sarà sufficiente a testare la sua efficacia.
Prima di utilizzare heliox, è essenziale comprendere come questo influenzi le variabili ventilatorie.[58]

Gli anestetici inalatori sono stati somministrati ai pazienti con asma che erano refrattari alla terapia convenzionale con broncodilatatori.[59-61] In un solo studio, a nostra conoscenza, che valutava la meccanica polmonare, l'isoflurano portava ad una diminuzione nelle resistenze delle vie aeree e dell'auto-PEEP in tre pazienti con asma severa.[60] I gas anestetici possono essere somministrati in ICU grazie all'uso di un dispositivo anestetico di conservazione. Bisogna comunque ricordare che gli anestetici inalatori possono causare ipotensione dovuta a un diminuito tono arterioso e venoso, richiedendo un carico di fluidi addizionale e talvolta di vasopressori.[61] Come con heliox, una risposta positiva agli anestetici inalatori dovrebbe essere evidente in un breve periodo di tempo, e la somministrazione continua in assenza di una riduzione clinicamente significativa nella iperinflazione o ipercapnia è ingiustificata.

La ketamina è un anestetico dissociativo intravenoso con proprietà broncodilatatorie. È stato utilizzato per l'asma primariamente nei pazienti non intubati, con risultati contrastanti.[62] La maggior parte delle esperienze pubblicate con ketamina durante ventilazione meccanica ha coinvolto bambini, ma ci sono stati studi aneddotici che ne mostravano un beneficio negli adulti.[63] Uno studio prospettico di 11 pazienti adulti con asma severa ventilati meccanicamente ha dimostrato che un'infusione di ketamina (carico da 1 mg/kg e poi 1 mg/kg/ora per due ore) era associato con una diminuzione della Ppk e $PaCO_2$.[64] Nonostante generalmente somministrata solo per poche ore, è stato descritto anche l'uso prolungato di ketamina mediante infusione continua.[62]

Aneddoticamente, è stata riportato che la rimozione per via broncoscopica di ammassi di muco abbassava la pressione nelle vie aeree e migliorava lo scambio di gas in pazienti con asma severa.[65,66] Uno studio condotto sui bambini con asma che erano ventilati meccanicamente ha paragonato gli outcomes di 29 pazienti sottoposti a broncoscopia con quelli di 15 pazienti che non lo erano.[67] La broncoscopia era associata con una riduzione significativa della durata della ventilazione meccanica ed era priva di complicazioni ma, data la natura retrospettiva dello studio, resta incertezza sul fatto che i due gruppi fossero comparabili.[67] Nonostante nella maggior parte dei casi la broncoscopia è presumibilmente sicura, esiste un potenziale per il peggioramento del broncospasmo. Si noti che sono stati riportati outcomes eccellenti senza l'uso della broncoscopia.[23,68] Pazienti che non migliorano dopo numerosi giorni di ventilazione meccanica potrebbero essere considerati per la broncoscopia diagnostica allo scopo di verificare se nelle vie aeree esistano tappi di muco che potrebbero essere rimossi, essendo l'obiettivo quello di ridurre la durata della supporto ventilatorio.[65,69]

È stato riportato che la somministrazione di N-acetilcisteina durante broncoscopia o di rhDNase per via intratracheale migliora l'eliminazione degli ammassi di muco. 65,68

Anche l'ECLS è stata usata per l'asma severa.[70] Dati provenienti dal registro internazionale ECLS hanno rivelato che lo stato asmatico costituiva l'indicazione primaria per il supporto extra corporeo in 24 casi, con una sopravvivenza dell'83%.[70] ECLS veno-venoso è stata usato più spesso, ma la rimozione della $CO_2$ extracorporea è stata ottenuta anche con sistemi artero-venosi a circuito chiuso.[71] Poiché l'asma severa acuta è completamente reversibile ed è raramente associata con insufficienza d'organo non polmonare, l'asma fulminante potrebbe sembrare essere un'indicazione ideale per ECLS. Comunque, una vasta sequenza di lavori ha riportato eccellenti outcomes senza l'uso del supporto extracorporeo, indicando che quest'ultimo raramente si rivela necessario.[23,68] Uno scenario in cui ECLS potrebbe essere appropriato potrebbe essere la combinazione di acidosi respiratoria profonda e iperinflazione estrema che sfociano in un barotrauma significativo e in instabilità emodinamica. Un beneficio potenziale di ECLS è rappresentato dal fatto che potrebbe fornire un periodo di stabilità durante il quale potrebbe essere utilizzata la broncoscopia per rimuovere ammassi di muco.[72]

## Outcomes

Importanti outcomes nei pazienti con asma severa che sono meccanicamente ventilati includono la mortalità, complicazioni non fatali, e prognosi post ospedalizzazione.

## Mortalità

Il rischio di morte per pazienti che sono sottoposti a ventilazione meccanica per asma severa è stato analizzato in quattro grandi database, con una mortalità riportata che varia tra il 6,5 e il 10,3%.[1,2,73,74] Una revisione della letteratura degli studi in un singolo centro pubblicata tra il 1977 e il 2003 ha riportato una mortalità media dell'8%, con una variazione da 0% a 38%.[75] La ragione per questa ampia variazione nella mortalità riportata non è chiara. Due centri con vasta esperienza nella gestione dei pazienti con asma che sono ventilati meccanicamente ha riportato una mortalità del 2,5% (4 di 162) e dello 0,6% (1 di 139), rispettivamente.[23,68]

Quando definita, la causa immediata della morte stata attribuita a una varietà di complicazioni che includono la sepsi con insufficienza multiorgano, embolia polmonare, infarto del miocardio, pneumotorace iperteso, estubazione non pianificata. In molti casi l'outcome è fatale a causa di anossia cerebrale causata da arresto cardio respiratorio extraospedaliero, piuttosto che da complicazioni che insorgono in terapia intensiva.[3,23,73,76] Un'analisi di più di 1200 pazienti sottoposti a ventilazione meccanica per asma severa ha riportato che le morti intraospedaliere erano spesso precedute da arresto cardiorespiratorio prima della ammissione in terapia intensiva.[73] Arresti cardiaci pre-ospedalieri con anossia cerebrale erano la causa principale della morte in una vasta esperienza riportata da Tuxen e coll.[3] L'analisi di 162 pazienti sottoposti a ventilazione meccanica aveva rivelato che ciascuno dei quattro eventi fatali era stato causato da anossia cerebrale in seguito all'arresto cardiorespiratorio extraospedaliero.[23]

### *Complicanze*

I pazienti con asma severa possono andare incontro alle complicanze comuni ad altre malattie critiche, che includono polmonite associata a ventilazione, sepsi, o VTE. Ulteriori importanti complicanze includono barotrauma, ipotensione, danni al CNS, e miopatie.

L'incidenza di pneumotorace durante la ventilazione meccanica per asma severa in tre studi successivi varia dal 3% al 6%.[23,36,68] Il rischio di pneumotorace aumenta con iperinflazione marcata e in uno studio era limitato ai pazienti in cui la VEI superava i 20 mL/kg.[17] Anche un piccolo pneumotorace può essere catastrofico in pazienti con asma, perché i polmoni iperinflati che resistono al collasso consentono un rapido aumento della pressione intra-pleurica con un deterioramento clinico improvviso che talvolta porta alla morte. Per questa ragione, lo pneumotorace deve essere identificato e trattato prontamente. Sfortunatamente, la diagnosi clinica dello pneumotorace iperteso nei pazienti con asma severa può essere difficile.[3] L'ultrasonografia toracica può aiutare la diagnosi al letto del paziente.[77] A meno che una radiografia al torace non abbia confermato un grande pneumotorace, idealmente dovrebbero essere inseriti drenaggi toracici chirurgicamente attraverso dissezione con forbice smussa piuttosto che con la tecnica di Seldinger o trocar per evitare di bucare i polmoni iperaerati.[3]

Il rischio di ipotensione durante ventilazione meccanica per l'asma severa è collegato anche al grado di iperinflazione polmonare.[17] Il meccanismo principale attraverso cui l'iperinflazione polmonare eccessiva causa ipotensione è basato sulla riduzione del ritorno venoso, ma un incremento nel post carico del ventricolo destro può rivelarsi altrettanto importante. Raramente l'iperinflazione estrema può portare ad arresto circolatorio.[78]

Quando un paziente con una severa ostruzione delle vie aeree, ventilato meccanicamente, sviluppa un'ipotensione non spiegata, è raccomandato un tentativo di apnea di 30-60 secondi.[3] Se il tentativo di apnea e una rapida infusione di fluidi non ripristinano la pressione arteriosa, devono essere prese in considerazione altre cause di ipotensione, come lo pneumotorace e la depressione miocardica. Raramente l'ipotensione in uno stato asmatico può essere causata da cardiomiopatia da stress, più probabilmente è conseguenza di un'attivazione simpatica massiva.[79]

La più devastante complicazione dello stato asmatico è un danno irreversibile al CNS. Nella più grande maggioranza dei casi, il meccanismo dell'anossia cerebrale è l'arresto cardiorespiratorio prima dell'intubazione. In assenza di arresto cardiaco, è raro che i pazienti con stato asmatico soffrano di danno cerebrale permanente. L'ipercapnia severa può causare coma ma le sequele neurologiche a lungo termine sono rare anche quando i livelli di $CO_2$ sono marcatamente elevati.[39]

Approssimativamente il 15% dei pazienti che sono sottoposti a ventilazione meccanica per asma severa sviluppano debolezza muscolare a causa di una miopatia acuta.[50] I pazienti affetti tipicamente hanno debolezza severa generalizzata che apparentemente cessa solo in seguito a sospensione della sedazione. Di norma, il diaframma è relativamente risparmiato, e la miopatia acuta di per sé raramente causa ritardo nell'estubazione una volta che è stata risolta l'ostruzione delle vie aeree.[49] La patogenesi della miopatia acuta nell'asma severa non è ben chiarita, ma è stata attribuiti agli effetti combinati dei glucocorticoidi e della paralisi neuromuscolare prolungata.[49] In ogni caso pazienti con asma che sono sottoposti a ventilazione meccanica prolungata sotto sedazione profonda, con minima o nessuna paralisi, possono anche sviluppare miopatia grave.[50] I pazienti che sviluppano gravi miopatie vanno incontro a ventilazione meccanica per ostruzione delle vie aeree persistente per un minimo di cinque-sette giorni, con una media di durata di 12 giorni in numerosi casi.[49,50,80,81] È probabile che una inattività prolungata del muscolo quasi totale, se indotta da paralisi neuromuscolare o da sedazione profonda, sia un fattore critico nello sviluppo della miopatia. Nonostante la terapia fisica sia talvolta necessaria per più di due settimane, i pazienti invariabilmente vanno incontro ad un recupero completo.

### *Prognosi post dimissione*

Nonostante la ventilazione meccanica per l'asma severa sia associata ad una bassa mortalità immediata, i pazienti sono ad aumentato rischio per attacchi fatali ricorrenti durante la decade successiva.[82] Infatti intubazioni precedenti sono state identificate come un importante fattore di rischio per morte in seguito ad asma.[1] Questi dati enfatizzano l'importanza clinica della gestione ambulatoriale del paziente in seguito alla dimissione ospedaliera, che permette di evitare le note cause scatenanti, il ricorso regolare a medicamenti controllati e l'uso precoce di corticosteroidi orali in caso di esacerbazioni. I pazienti devono anche essere educati circa l'importanza di attivare il sistema di emergenza medico senza ritardo quando si presentano i sintomi gravi. Outcomes eccellenti sono la regola anche per quei pazienti che sono stati intubati quando incoscienti o in fin di vita, fintanto che non sono senza polso. Al contrario la maggior parte dei pazienti con asma che hanno avuto un arresto cardiaco extra ospedaliero muoiono o vanno incontro a devastanti sequele neurologiche. Per i pazienti che fanno esperienza di un'esacerbazione di asma potenzialmente fatale ogni minuto è importante.

## Riconoscimenti

**Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi:** Gli autori hanno riferito a *CHEST* che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

## Bibliografia

1. Pendergraft TB, Stanford RH, Beasley R, Stempel DA, Roberts C, McLaughlin T. Rates and characteristics of intensive care unit admissions and intubations among asthma-related hospitalizations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(1):29-35.
2. Krishnan V, Diette GB, Rand CS, et al. Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(6):633-638.
3. Tuxen DV, Andersen MB, Scheinkestel CD. Mechanical ventilation for severe asthma. In: Hall JB, Corbridge TC, Rodrigo C, Rodrigo GV, eds. *Acute Asthma: Assessment and Management*. New York, NY: McGraw-Hill; 2000:209-228.
4. Mountain RD, Sahn SA. Clinical features and outcome in patients with acute asthma presenting with hypercapnia. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(3):535-539.
5. Brenner B, Corbridge T, Kazzi A. Intubation and mechanical ventilation of the asthmatic patient in respiratory failure. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(4):371-379.
6. Gupta D, Nath A, Agarwal R, Behera D. A prospective randomized controlled trial on the efficacy of noninvasive ventilation in severe acute asthma. *Respir Care*. 2010;55(5):536-543.
7. Scala R. Noninvasive ventilation in severe acute asthma? Still far from the truth. *Respir Care*. 2010;55(5):630-637.
8. Hill NS, Brennan J, Garpestad E, Nava S. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2007;35(10):2402-2407.
9. Nanchal R, Kumar G, Majumdar T, et al. Utilization of mechanical ventilation for asthma exacerbations: analysis of a national database. *Respir Care*. 2014;59(5):644-653.
10. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest*. 1996;109(1):179-193.

11. Fernández MM, Villagrá A, Blanch L, Fernández R. Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus. *Intensive Care Med*. 2001;27(3):486-492.
12. Gehlbach B, Kress JP, Kahn J, DeRuiter C, Pohlman A, Hall J. Correlates of prolonged hospitalization in inner-city ICU patients receiving noninvasive and invasive positive pressure ventilation for status asthmaticus. *Chest*. 2002;122(5):1709-1714.
13. Afessa B, Morales I, Cury JD. Clinical course and outcome of patients admitted to an ICU for status asthmaticus. *Chest*. 2001;120(5): 1616-1621.
14. Murase K, Tomii K, Chin K, et al. The use of non-invasive ventilation for life-threatening asthma attacks: Changes in the need for intubation. *Respirology*. 2010;15(4):714-720.
15. Tuxen DV, Lane S. The effects of ventilatory pattern on hyperinflation, airway pressures, and circulation in mechanical ventilation of patients with severe air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(4): 872-879.
16. Tuxen DV, Williams TJ, Scheinkestel CD, Czarny D, Bowes G. Use of a measurement of pulmonary hyperinflation to control the level of mechanical ventilation in patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(5 pt 1):1136-1142.
17. Williams TJ, Tuxen DV, Scheinkestel CD, Czarny D, Bowes G. Risk factors for morbidity in mechanically ventilated patients with acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(3):607-615.
18. Corbridge TC, Hall JB. The assessment and management of adults with status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(5): 1296-1316.
19. Stather DR, Stewart TE. Clinical review: mechanical ventilation in severe asthma. *Crit Care*. 2005;9(6):581-587.
20. Oddo M, Feihl F, Schaller MD, Perret C. Management of mechanical ventilation in acute severe asthma: practical aspects. *Intensive Care Med*. 2006;32(4):501-510.
21. Leatherman JW. Mechanical ventilation for severe asthma. In: Tobin MJ, ed. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2013:727-739.
22. Leatherman J. Life-threatening asthma. *Clin Chest Med*. 1994;15(3): 453-479.
23. Kao CC, Jain S, Guntupalli KK, Bandi V. Mechanical ventilation for asthma: a 10-year experience. *J Asthma*. 2008;45(7):552-556.
24. Leatherman JW, McArthur C, Shapiro RS. Effect of prolongation of expiratory time on dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Crit Care Med*. 2004;32(7): 1542-1545.
25. Hess DR, Bigatello LM. The chest wall in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(1): 94-102.
26. Lessard MR, Lofaso F, Brochard L. Expiratory muscle activity increases intrinsic positive end-expiratory pressure independently of dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(2 pt 1):562-569.
27. Leatherman JW, Bastin-Dejong C, Shapiro RS, Saavedra-Romero R. Use of expiratory change in bladder pressure to assess expiratory muscle activity in patients with large respiratory excursions in central venous pressure. *Intensive Care Med*. 2012;38(3): 453-457.
28. Leatherman JW, Ravenscraft SA. Low measured auto-positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation of patients with severe asthma: hidden auto-positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med*. 1996;24(3):541-546.
29. Darioli R, Perret C. Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(3):385-387.
30. Braman SS, Kaemmerlen JT. Intensive care of status asthmaticus. A 10-year experience. *JAMA*. 1990;264(3):366-368.
31. Phipps P, Garrard CS. The pulmonary physician in critical care. 12: Acute severe asthma in the intensive care unit. *Thorax*. 2003;58(1): 81-88.
32. Marini JJ. Dynamic hyperinflation and auto-end-expiratory pressure. Lessons learned over 30 years. *Am J Resp Crit Care Med*. 2011;184(7):756-762.
33. Tuxen DV. Detrimental effects of positive end-expiratory pressure during controlled mechanical ventilation of patients with severe airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(1):5-9.
34. Caramez MP, Borges JB, Tucci MR, et al. Paradoxical responses to positive end-expiratory pressure in patients with airway obstruction during controlled ventilation. *Crit Care Med*. 2005;33(7):1519-1528.
35. Qvist J, Andersen JB, Pemberton M, Bennike KA. High-level PEEP in severe asthma. *N Engl J Med*. 1982;307(21):1347-1348.
36. Elsayegh D, Saito S, Eden E, Shapiro J. Increasing severity of status asthmaticus in an urban medical intensive care unit. *J Hosp Med*. 2008;3(3):206-211.
37. Rodrigo C, Rodrigo G. Subarachnoid hemorrhage following permissive hypercapnia in a patient with severe acute asthma. *Am J Emerg Med*. 1999;17(7):697-699.
38. Gaussorgues P, Piperno D, Fouqué P, Boyer F, Robert D. Hypertension intracrânienne au cours de l'état de mal asthmatique. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1987;6(1):38-41.
39. Feihl F, Perret C. Permissive hypercapnia. How permissive should we be? *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(6 pt 1):1722-1737.
40. Holmdahl MH, Wiklund L, Wetterberg T, et al. The place of THAM in the management of acidemia in clinical practice. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44(5):524-527.
41. Kallet RH, Jasmer RM, Luce JM, Lin LH, Marks JD. The treatment of acidosis in acute lung injury with tris-hydroxymethyl aminomethane (THAM). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 pt 1):1149-1153.
42. Weber T, Tschernich H, Sitzwohl C, et al. Tromethamine buffer modifies the depressant effect of permissive hypercapnia on myocardial contractility in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 pt 1):1361-1365.
43. Bellomo R, McLaughlin P, Tai E, Parkin G. Asthma requiring mechanical ventilation. A low morbidity approach. *Chest*. 1994;105(3): 891-896.
44. Ari A, Fink JB, Dhand R. Inhalation therapy in patients receiving mechanical ventilation: an update. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012;25(6):319-332.
45. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Continuous vs intermittent beta-agonists in the treatment of acute adult asthma: a systematic review with meta-analysis. *Chest*. 2002;122(1):160-165.
46. Lewis L, Ferguson I, House SL, et al. Albuterol administration is commonly associated with increases in serum lactate in patients with asthma treated for acute exacerbation of asthma. *Chest*. 2014;145(1):53-59.
47. Papiris SA, Manali ED, Kolilekas L, Triantafillidou C, Tsangaris I. Acute severe asthma: new approaches to assessment and treatment. *Drugs*. 2009;69(17):2363-2391.
48. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9678): 1874-1882.
49. Leatherman JW, Fleugel WW, David WD, et al. Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(5):1686-1690.
50. Kesler SM, Sprenkle MD, David WS, Leatherman JW. Severe weakness complicating status asthmaticus despite minimal duration of neuromuscular paralysis. *Intensive Care Med*. 2009;35(1):157-160.
51. Diehl JL, Peigne V, Guérot E, Faisy C, Lecourt L, Mercat A. Helium in the adult critical care setting. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):24.
52. Kass JE, Castriotta RJ. Heliox therapy in acute severe asthma. *Chest*. 1995;107(3):757-760.
53. Gluck EH, Onorato DJ, Castriotta R. Helium-oxygen mixtures in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *Chest*. 1990;98(3):693-698.
54. Schaeffer EM, Pohlman A, Morgan S, Hall JB. Oxygenation in status asthmaticus improves during ventilation with helium-oxygen. *Crit Care Med*. 1999;27(12):2666-2670.
55. Tassaux D, Jolliet P, Roeseler J, Chevrolet JC. Effects of helium-oxygen on intrinsic positive end-expiratory pressure in intubated and mechanically ventilated patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 2000;28(8):2721-2728.

56. Lee DL, Lee H, Chang HW, Chang AY, Lin SL, Huang YC. Heliox improves hemodynamics in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease with systolic pressure variations. *Crit Care Med*. 2005;33(5):968-973.
57. Romero RS, Leatherman JW, Shapiro RS. Effect of helium-$O_2$ in mechanically ventilated patients with severe airflow obstruction [abstract]. *Crit Care Med*. 2012;40(12):451.
58. Oppenheim-Eden A, Cohen Y, Weissman C, Pizov R. The effect of helium on ventilator performance: study of five ventilators and a bedside Pitot tube spirometer. *Chest*. 2001;120(2):582-588.
59. Vaschetto R, Bellotti E, Turucz E, Gregoretti C, Corte FD, Navalesi P. Inhalational anesthetics in acute severe asthma. *Curr Drug Targets*. 2009;10(9):826-832.
60. Maltais F, Sovilj M, Goldberg P, Gottfried SB. Respiratory mechanics in status asthmaticus. Effects of inhalational anesthesia. *Chest*. 1994;106(5):1401-1406.
61. Shankar V, Churchwell KB, Deshpande JK. Isoflurane therapy for severe refractory status asthmaticus in children. *Intensive Care Med*. 2006;32(6):927-933.
62. Goyal S, Agrawal A. Ketamine in status asthmaticus: a review. *Indian J Crit Care Med*. 2013;17(3):154-161.
63. Lau TT, Zed PJ. Does ketamine have a role in managing severe exacerbation of asthma in adults? *Pharmacotherapy*. 2001;21(9): 1100-1106.
64. Heshmati F, Zeinali MB, Noroozinia H, Abbacivash R, Mahoori A. Use of ketamine in severe status asthmaticus in intensive care unit. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2003;2(4):175-180.
65. Henke CA, Hertz M, Gustafson P. Combined bronchoscopy and mucolytic therapy for patients with severe refractory status asthmaticus on mechanical ventilation: a case report and review of the literature. *Crit Care Med*. 1994;22(11):1880-1883.
66. Khan MF, Al Otair HA, Elgishy AF, Alzeer AH. Bronchoscopy as a rescue therapy in patients with status asthmaticus: two case reports and review of literature. *Saudi J Anaesth*. 2013;7(3): 327-330.
67. Maggi JC, Nussbaum E, Babbitt C, Maggi FE, Randhawa I. Pediatric fiberoptic bronchoscopy as adjunctive therapy in acute asthma with respiratory failure. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(12):1180-1184.
68. Peters JI, Stupka JE, Singh H, et al. Status asthmaticus in the medical intensive care unit: a 30-year experience. *Respir Med*. 2012;106(3): 344-348.
69. Durward A, Forte V, Shemie SD. Resolution of mucus plugging and atelectasis after intratracheal rhDNase therapy in a mechanically ventilated child with refractory status asthmaticus. *Crit Care Med*. 2000;28(2):560-562.
70. Mikkelsen ME, Woo YJ, Sager JS, Fuchs BD, Christie JD. Outcomes using extracorporeal life support for adult respiratory failure due to status asthmaticus. *ASAI J*. 2009;55(1):47-52.
71. Elliot SC, Paramasivam K, Oram J, Bodenham AR, Howell SJ, Mallick A. Pumpless extracorporeal carbon dioxide removal for life-threatening asthma. *Crit Care Med*. 2007;35(3):945-948.
72. Tonan M, Hashimoto S, Kimura A, et al. Successful treatment of severe asthma-associated plastic bronchitis with extracorporeal membrane oxygenation. *J Anesth*. 2012;26(2):265-268.
73. Gupta D, Keogh B, Chung KF, et al. Characteristics and outcome for admissions to adult, general critical care units with acute severe asthma: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2004;8(2):R112-R121.
74. Stow PJ, Pilcher D, Wilson J, et al; Australian & New Zealand Intensive Care Society Adult Patient Database Management Committee. Improved outcomes from acute severe asthma in Australian intensive care units (1996-2003). *Thorax*. 2007;62(10):842-847.
75. McFadden ER Jr. Acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):740-759.
76. Zimmerman JL, Dellinger RP, Shah AN, Taylor RW. Endotracheal intubation and mechanical ventilation in severe asthma. *Crit Care Med*. 1993;21(11):1727-1730.
77. Koenig SJ, Narasimhan M, Mayo PH. Thoracic ultrasonography for the pulmonary specialist. *Chest*. 2011;140(5):1332-1341.
78. Rosengarten PL, Tuxen DV, Dziukas L, Scheinkestel C, Merrett K, Bowes G. Circulatory arrest induced by intermittent positive pressure ventilation in a patient with severe asthma. *Anaesth Intensive Care*. 1991;19(1):118-121.
79. Levine GN, Powell C, Bernard SA, Sherman D, Faling LJ, Davidoff R. Acute, reversible left ventricular dysfunction in status asthmaticus. *Chest*. 1995;107(5):1469-1473.
80. Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, et al. Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(2):517-519.
81. Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J, García-Garmendía JL, et al. Steroid-induced myopathy in patients intubated due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med*. 2005; 31(1):157-161.
82. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(1):76-81.

# Trattamento chirurgico dell'OSA negli adulti

*David F. Smith, MD, PhD; Aliza P. Cohen, MA; Stacey L. Ishman, MD, MPH*

L'OSA è una malattia comune, spesso cronica, che richiede una terapia a lungo termine. Considerata la prevalenza dell'OSA, così come le sue significative ripercussioni sullo stato di salute, sono stati ideati ed applicati una serie di trattamenti medici e chirurgici con successo variabile in base all'anatomia dell'individuo e alla compliance del paziente. Sebbene la CPAP rappresenti il trattamento principale, molti pazienti non riescono a tollerarla e richiedono terapie alternative. In questo scenario clinico, la chirurgia è spesso giustificata ed utile. Il trattamento chirurgico è rivolto a risolvere l'ostruzione nelle regioni nasale, retropalatale e retrolinguale/ipofaringea, e molti pazienti hanno un'ostruzione a diversi livelli. Questa review presenta una carrellata completa dei risultati delle ricerche su un ampio spettro di approcci chirurgici attualmente utilizzati dai medici del sonno quando le altre modalità terapeutiche non riescono a produrre esiti positivi.

CHEST Edizione Italiana 2015; 3:48-58

**ABBREVIAZIONI:** AHI = indice apnea-ipopnea; DISE = endoscopia con sonno farmaco-indotto; ERS = European Respiratory Society; HMS = miotomia e sospensione ioidea; HNS = stimolatore del nervo ipoglosso; LAUP = uvuloplastica laser-assistita; MMA = avanzamento maxillomandibolare; PMG = glossectomia posteriore della linea mediana; QOL = qualità della vita; RCT = trial randomizzato controllato; UPPP = uvulopalatofaringoplastica

L'OSA interessa dal 2% al 4% dei soggetti adulti negli Stati Uniti.[1] Numerosi studi hanno dimostrato che se non trattata, l'OSA può avere conseguenze mediche gravi e spesso letali. È associata con un'aumentata incidenza di ipertensione, infarto del miocardio ed ictus oltre che all'insorgenza di diabete di tipo 2, deficit neurocognitivi ed aumento della mortalità.[2-7]

La CPAP è stata a lungo la principale modalità di trattamento per l'OSA, e le numerose ed abbondanti ricerche indicano che il trattamento efficace con la CPAP può annullare le conseguenze negative della malattia non trattata in particolare quelle neurocognitive e sul cuore.[8-10] Nei casi in cui questo approccio fallisce i pazienti possono trarre beneficio da dispositivi orali, modificazioni dello stile di vita come la perdita di peso, e da alcuni interventi chirurgici. Per migliorare l'utilizzo della CPAP vengono spesso

Manoscritto ricevuto il 22 agosto 2014; revisione accettata il 29 novembre 2014.

**AFFILIAZIONI:** Division of Pediatric Otolaryngology–Head and Neck Surgery (Drs Smith and Ishman and Ms Cohen) and Division of Pulmonary Medicine (Dr Ishman), Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH; and Department of Otolaryngology–Head and Neck Surgery (Dr Ishman), University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH.

**CORRISPONDENZA:** Stacey L. Ishman, MD, MPH, Division of Pediatric Otolaryngology–Head and Neck Surgery and Division of Pediatric Pulmonary Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 3333 Burnet Ave, MLC 2018, Cincinnati, OH 45229; e-mail: stacey.ishman@cchmc.org

**© 2015 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS.** La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

**DOI:** 10.1378/chest.14-2078. CHEST 2015; 147(6):1681-1690

effettuate singolarmente o in associazione sia la riduzione dei turbinati inferiori che la tonsillectomia, ed è stato dimostrato che entrambe riducono le pressioni necessarie della CPAP.[11] La chirurgia viene spesso anche raccomandata con intento curativo nei pazienti con un'evidente ostruzione anatomica quali grandi tonsille palatine o linguali.[1] Inoltre, la chirurgia viene utilizzata come procedura di salvataggio per determinare un miglioramento dell'OSA nei pazienti che non riescono ad effettuare la CPAP e/o le altre misure terapeutiche. L'obiettivo del trattamento chirurgico è risolvere l'ostruzione nelle regioni nasale, retropalatale e retrolinguale/ipofaringea, e, in molti pazienti, viene identificata un'ostruzione a più livelli.[12]

Poiché il campo della chirurgia del sonno è relativamente giovane esiste una scarsa letteratura basata su evidenze che supporti l'efficacia di questo approccio. Come nel caso della maggior parte delle specialità chirurgiche, problemi etici e pratici rendono difficili i trial randomizzati controllati (RCT), e molte pubblicazioni che trattano di chirurgia del sonno sono, di conseguenza, serie di casi e studi caso-controllo. Inoltre, dato che le procedure chirurgiche a più livelli sono praticamente basate su singoli riscontri anatomici, risulta difficile mettere insieme i dati. Nonostante questi problemi, le evidenze indicano che nei pazienti che non hanno ottenuto risultati ottimali con la terapia con la CPAP o in coloro i quali questo approccio non ha avuto successo, la gestione chirurgica è giustificata ed utile. Questa revisione fornisce una carrellata delle procedure chirurgiche comunemente utilizzate per la gestione chirurgica dei soggetti adulti con OSA adeguatamente selezionati.

**TABELLA 1** ] Esame obiettivo generale raccomandato per la valutazione dei soggetti adulti con OSA

| Sede anatomica | Risultati |
|---|---|
| Caratteristiche fisiche generali | Anomalie scheletriche/craniofaciali |
| | Obesità |
| Naso/cavità nasale | Deformità esterna |
| | Insufficienza/collasso della valvola nasale |
| | Posizione/deviazione settale |
| | Ipertrofia dei turbinati |
| | Ipertrofia della mucosa |
| | Polipi nasali |
| | Rinorrea/purulenza |
| Cavità orale | Dimensione/posizione della lingua |
| | Trisma |
| | Salute/affollamento dei denti |
| | Smerlatura della lingua |
| | Palato iperarcuato |
| Orofaringe | Allungamento del palato/ugola |
| | Dimensione delle tonsille |
| | Punteggio modificato di Mallampati |
| Ipofaringe | Collasso della parete laterale |
| | Forma dell'epiglottide |
| | Retroversione dell'epiglottide |
| | Ipertrofia della tonsilla linguale |
| | Glossoptosi |
| Laringe | Funzione della corda vocale vera |
| | Posizione/dislocazione dell'aritenoide |
| Collo | Aumentata circonferenza del collo |
| | Alterata posizione dei punti di repere (ioide, tiroide) |

## Identificare i candidati alla chirurgia

La valutazione complessiva del paziente con OSA dovrebbe comprendere un'anamnesi medica e chirurgica completa insieme ai parametri vitali quali la PA ed il BMI. Queste informazioni sono fondamentali per identificare i pazienti in cui l'anestesia rappresenti un rischio maggiore. Il ricorso all'anestesia locale, con o senza sedazione, dovrebbe essere tenuto in forte considerazione nei pazienti con rischio aumentato e potrebbe influenzare il tipo di procedura chirurgica selezionata per il trattamento dell'OSA.

## Scegliere l'intervento chirurgico appropriato

Per i pazienti ritenuti candidati chirurgici adeguati, la decisione sul tipo di terapia chirurgica si basa su considerazioni anatomiche. Condurre un esame obiettivo completo è, quindi, essenziale. I riscontri all'esame obiettivo comunemente associati con l'OSA (Tabella 1) sono tonsille ipertrofiche, macroglossia o tonsille linguali ipertrofiche, ridondanza dei pilastri faringei, orofaringe affollata, ugola allungata, o l'associazione di queste caratteristiche anatomiche.[13] Inoltre, il sistema di classificazione di Mallampati modificato (Figura 1) può essere utilizzato anche per classificare ulteriormente l'anatomia della cavità orale.

Nonostante siano state prese in considerazione diverse modalità di imaging, come radiografie, fluoroscopia durante il sonno, e cine RM, l'utilità di queste tecniche non è ancora nota. Ciò nonostante, sia la rinofaringoscopia che l'endoscopia durante il sonno farmaco-

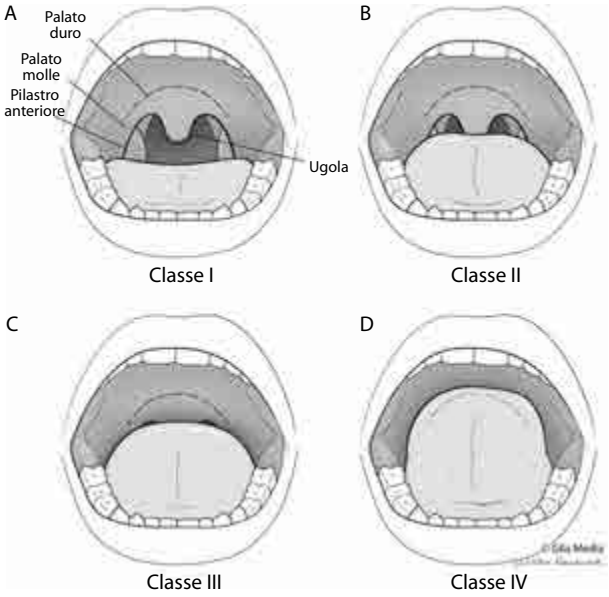



Figura 1 – *Classificazione modificata di Mallampati dell'orofaringe. Viene effettuata con la lingua in posizione neutrale all'interno della cavità orale; la bocca viene aperta per l'esame del palato. A, La Classe I permette la piena visione dei pilastri tonsillari e dell'ugola, così come una visione completa del palato duro e molle. B, Nella classe II si ha una visione parziale dei pilastri e dell'ugola, con la visione completa del palato molle e duro. C, Nella classe III è visibile soltanto parte del palato molle, ma con visione completa del palato duro. D, Nella classe IV, il palato duro è l'unica struttura che può essere visualizzata, mentre il palato molle è nascosto alla vista. (Riprodotto con il permesso di Glia Media).*

indotto (DISE) vengono solitamente utilizzate per identificare il sito specifico di ostruzione nel singolo paziente. La rinofaringoscopia in veglia è particolarmente utile per identificare anomalie quali polipi nasali, ipertrofia delle adenoidi, ipertrofia delle tonsille linguali, ed ostruzione dell'area retrolinguale. Possono essere identificate anche sedi di ostruzione meno comuni in laringe e trachea, come anche lesioni ostruttive di faringe o laringe. La maggior parte dei chirurghi del sonno utilizza la DISE anche per comprendere meglio il meccanismo del collasso delle alte vie aeree durante il sonno. Questa informazione, insieme ai risultati dell'esame obiettivo, devono essere tenuti in considerazione prima di decidere quale procedura o procedure chirurgiche debbano essere utilizzate per un particolare paziente.

### *Endoscopia durante il sonno farmaco-indotto*

Inizialmente descritta nel 1991,[14] la DISE viene intesa per diagnosticare con maggiore accuratezza la sede del collasso delle vie aeree superiori durante uno stato simile al sonno e guidare l'effettivo intervento chirurgico. Sebbene esistano ancora controversie sulle somiglianze tra sedazione e sonno naturale, la

**TABELLA 2** ] Sistema di classificazione VOTE utilizzato per descrivere il collasso delle vie aeree durante la DISE

| Componenti | Classificazione |
|---|---|
| Strutture | V-Velo, compreso il palato molle, ugola o parete faringea laterale |
| | O-Pareti dell'orofaringe, comprese le tonsille palatine ed il tessuto della parete laterale |
| | T-(Tongue) Base della lingua |
| | E-Epiglottide |
| Grado di ostruzione | 0-Nessuna ostruzione |
| | 1-Ostruzione parziale |
| | 2-Ostruzione completa |
| | X-Non visualizzata |
| Configurazione del collasso | Anteroposteriore |
| | Laterale |
| | Concentrico |

La Classificazione VOTE[17] applica sia un grado che una configurazione del collasso a quattro distinte regioni delle alte vie aeree. DISE = endoscopia durante il sonno farmaco-indotto.

DISE è attualmente lo strumento più diffusamente utilizzato per valutare il collasso delle vie aeree superiori nei soggetti adulti con OSA; può essere eseguito sia come procedura isolata che in congiunzione con altre chirurgie del sonno.[15] La DISE è attualmente raccomandata per stabilire l'utilità di una terapia con dispositivi orali per i pazienti considerati ragionevoli candidati, per i pazienti che falliscono la terapia con la CPAP, e per i pazienti in cui precedenti terapie chirurgiche hanno fallito.[15,16] Sviluppato come mezzo per standardizzare la classificazione dell'ostruzione osservata durante la DISE, il sistema VOTE specifica gli stadi del grado di ostruzione a livello di velo, orofaringe, base della lingua ed epiglottide, così come il tipo di collasso (Tabella 2).[17] Le limitazioni della DISE sono rappresentate dalla variabilità sia della tecnica operativa che della classificazione, ed attualmente non esiste una standardizzazione della classe di anestetico e del dosaggio utilizzato per l'endoscopia durante il sonno. Inoltre, vi è un continuo dibattito su come effettivamente essa si avvicini al sonno naturale. Comunque, viene riportata un'alta probabilità di successo nei pazienti che si sottopongono a sleep endoscopy prima della chirurgia delle alte vie aeree per OSA, sebbene non esistano ancora dati definitivi che correlino gli esiti chirurgici con i siti di ostruzione osservati durante la DISE.[18]

**TABELLA 3** ] Procedure chirurgiche comunemente impiegate per il trattamento dell'OSA

| Categoria | Procedura |
|---|---|
| Nasale | Settoplastica |
| | Resezione dei turbinati inferiori |
| | Rinoplastica/chirurgia della valvola nasale |
| Orale/palatale | Tonsillectomia |
| | Uvulopalatofaringoplastica |
| | Uvuloplastica laser-assistita |
| | Radiofrequenze del palato molle |
| | Impianti dei pilastri |
| Ipofaringee | Ablazione con radiofrequenze della lingua |
| | Glossectomia della linea mediana |
| | Tonsillectomia linguale |
| | Sospensione della base della lingua |
| | Sospensione ioidea |
| | Avanzamento genioglosso |
| Altro | Avanzamento maxillomandibolare |
| | Stimolazione del nervo ipoglosso |
| | Tracheostomia |

## Trattamento chirurgico dell'OSA

In Tabella 3 viene presentata una lista delle comuni procedure chirurgiche del sonno utilizzate per il trattamento dell'OSA. Prima della chirurgia, le raccomandazioni pratiche dell'American Academy of Sleep Medicine consigliano che i pazienti ritenuti candidati chirurgici debbano essere avvisati su complicanze e frequenza dei successi delle tecniche chirurgiche.[19] La misura del successo chirurgico è stata abitualmente effettata attraverso l'indice apnea-ipopnea (AHI) come outcome primario; tuttavia, vengono sempre di più utilizzati outcomes centrati sul paziente come sonnolenza, qualità della vita (QOL), e miglioramento delle comorbilità.[20-23]

### *Chirurgia nasale*

Il contributo dell'ostruzione nasale allo sviluppo dell'OSA rimane controverso. Parecchi studi hanno indagato il ruolo della chirurgia nasale con intento curativo. Questi studi si basano sulle ricerche che hanno indicato che l'aumentata resistenza delle alte vie aeree dovuta all'ostruzione nasale può promuovere l'occlusione faringea,[24] così come sui dati clinici che dimostrano che essa può peggiorare il russamento e l'OSA.[25-26] Nonostante venga riferito che l'ostruzione nasale peggiora i sintomi dell'OSA, i dati che dimostrano che la chirurgia nasale da sola possa determinare un miglioramento o la risoluzione dell'OSA sono scarsi.[27]

Una review del 2013 sugli outcomes della chirurgia nasale non ha dimostrato alcun miglioramento nell'AHI, ma un consistente miglioramento dei sintomi soggettivi di OSA come sonnolenza e QOL globale.[28,29] Un singolo RCT che ha confrontato settoplastica (con o senza riduzione dei turbinati) e falsa chirurgia non ha trovato una riduzione significativa dell'AHI in nessuno dei gruppi; tuttavia, a differenza dei pazienti sottoposti a falsa chirurgia, chi veniva sottoposto a settoplastica aveva avuto un miglioramento della sonnolenza.[30] Il quindici percento di questi pazienti sono stati considerati successi chirurgici, con un AHI < 15 eventi/h ed almeno una riduzione del 50% dell'AHI rispetto al basale.[30]

Nonostante i risultati precedentemente menzionati, l'ostruzione nasale è stata identificata come un importante target nel trattamento dell'OSA,[25] in particolare come strumento per migliorare l'utilizzo della CPAP e ridurre il livello di pressione CPAP. Sintomi come sensazione soggettiva di ostruzione nasale, secchezza nasale, rinorrea, o l'incapacità a tollerare la maschera CPAP suggeriscono che la chirurgia nasale possa essere consigliata per migliorare la tolleranza. La ridotta tolleranza alla CPAP è stata associata con un'aumentata ostruzione nasale a livello del turbinato inferiore,[31] e la settoplastica e la riduzione inferiore, compresa l'ablazione con radiofrequenze e la turbinoplastica, vengono effettuati per migliorare la compliance alla CPAP.[32] Il sanguinamento post-operatorio rappresenta la complicanza più comune dopo la settoplastica; gli altri rischi di questa procedura sono rappresentati da ematoma settale, ascesso settale, perforazione del setto, alterazioni dell'olfatto, e perdita di liquido cerebrospinale.[33]

### *Tonsillectomia*

Come per la chirurgia nasale, è stato segnalato che la tonsillectomia singolarmente possa migliorare la compliance alla CPAP e ridurre i livelli di pressione CPAP nei soggetti adulti con ipertrofia tonsillare[34,35]; tuttavia, rimane non chiaro il grado con cui l'ipertrofia tonsillare contribuisca all'OSA nei soggetti adulti. La ricerca che si è dedicata alla tonsillectomia come procedura curativa ha dimostrato un quasi universale miglioramento dell'AHI, sebbene molti pazienti continuino ad avere un'OSA persistente dopo la chirurgia.[12] Studi retrospettivi pubblicati negli anni '80 hanno dimostrato gradi molto variabili di miglioramento (20%-100%) dell'indice di apnea dopo la tonsillectomia nei soggetti adulti.[36-39] Due piccoli case series (totale n = 18) di adulti con OSA grave ed ipertrofia tonsillare

hanno riportato percentuali di risposta chirurgica (AHI < 20 e riduzione ≥ 50%) nell'86%-100% dei pazienti.[40,41] Uno studio sulla tonsillectomia isolata, che ha selezionato pazienti con ipertrofia tonsillare significativa (grado 3 o 4), ha trovato un tasso di risposta chirurgica del 74% (AHI < 20 e riduzione ≥ 50%).[42] Una review del 2011 della letteratura che ha come autori una task force interdisciplinare dell'European Respiratory Society (ERS) ha concluso che la tonsillectomia da sola dovrebbe essere raccomandata come trattamento chirurgico principale in pazienti accuratamente selezionati per ipertrofia tonsillare.[12] La più comune complicazione è l'emorragia post-operatoria (6%), ma altri rischi di questa procedura sono rappresentati da disidratazione, dolore, ipossia, febbre ed infezione.[43]

### *Procedure sul palato*

L'uvulopalatofaringoplastica (UPPP) è stata introdotta come procedura curativa e rapidamente è diventata il più comune trattamento chirurgico per l'OSA nei soggetti adulti.[44] Questo trattamento chirurgico prevede la rimozione di ugola, di una porzione del palato molle e tonsille, oltre alla chiusura dei pilastri tonsillari. Nel tempo, tuttavia, sono stati introdotti diversi approcci per evitare il restringimento o il collasso della regione retropalatale. Essi sono rappresentati da faringoplastica con riposizionamento,[45] faringoplastica laterale o espansione dello sfintere faringoplastica,[46] Z-palatoplastica,[47] ed avanzamento del palato.[48] Sebbene questi approcci differiscano nella loro specifica tecnica chirurgica, tutte queste chirurgie sul palato prevedono la resezione o il riposizionamento dei tessuti del palato e delle pareti faringee per aumentare la dimensione delle vie aeree faringee al fine di ridurre l'ostruzione.

Il tasso di successo dell'UPPP per l'OSA è altamente variabile dal 16% all'83%.[49] Per la maggior parte, questa variabilità sembra riflettere le differenze nella selezione dei pazienti oltre alle diverse tecniche di UPPP.[50,51] Due RCT hanno confrontato l'UPPP con la terapia con protesi orali e la faringoplastica laterale, rispettivamente.[52,53] Il primo ha misurato la QOL basale e dopo 1 anno di trattamento ed ha trovato che sia il gruppo UPPP che il gruppo con protesi orale hanno migliorato la QOL ad 1 anno; tuttavia, il gruppo UPPP ha mostrato un miglioramento maggiore del gruppo con protesi orale.[52] Ciò malgrado il fatto sia stata osservata la normalizzazione dell'OSA (AHI < 10 o indice di apnea < 5 eventi/h) nel 78% dei pazienti con protesi orali e nel 51% della coorte UPPP.[54] Sebbene lo studio precedentemente citato avesse un campione di piccole dimensioni (n = 27), è stato trovato che l'AHI medio non migliorava nei soggetti sottoposti ad UPPP con o senza concomitante chirurgia nasale, ma è migliorato significativamente nei soggetti sottoposti a faringoplastica laterale.[53] Questi risultati possono, tuttavia, essere confondenti poiché, al contrario del gruppo UPPP, il gruppo faringoplastica laterale aveva una significativa riduzione del BMI dopo la chirurgia.[53]

I soggetti adulti con altre sedi di ostruzione delle vie aeree superiori vengono meglio trattati con chirurgia sito-specifico, spesso multilivello, che può o meno includere l'UPPP. È stato elaborato un sistema di stadiazione basato su dimensione delle tonsille, posizione lingua-palato, e BMI per stabilire la probabilità di risoluzione con successo dell'OSA dopo UPPP (Tabella 4).[55] Questi autori hanno trovato che le percentuali di risoluzione dopo UPPP erano dell'80% per i pazienti classificati come stadio I, del 40% per i pazienti classificati come stadio II, e solo 8% per quelli classificati come stadio III.[55] Uno studio successivo ha utilizzato questo sistema di stadiazione combinato con la DISE per valutare il sito di ostruzione ed ha trovato una percentuale di successo del 95% (AHI < 20 eventi/h con riduzione ≥ 50%) con UPPP per pazienti classificati come stadio I e II quando non era evidente alla DISE nessun altro livello di ostruzione.[49]

A differenza della tonsillectomia e della chirurgia nasale, l'UPPP non viene raccomandata come procedura per migliorare la compliance alla CPAP. I pazienti con diagnosi di OSA che in precedenza sono

**TABELLA 4** ] Sistema di stadiazione clinica di Friedman per i disturbi respiratori del sonno[55]

| Stadio | Posizione del palato di Friedman[a] | Dimensione delle tonsille | BMI, kg/m$^2$ |
|---|---|---|---|
| I | 1, 2 | 3, 4 | < 40 |
| II | 1, 2 | 0, 1, 2 | < 40 |
| | 3, 4 | 3, 4 | < 40 |
| III | 3, 4 | 0, 1, 2 | < 40 |
| IV | Qualunque | Qualunque | > 40 |

Lo stadio I comprende i pazienti in cui è facile osservare la parete faringea posteriore (posizione del palato 1 o 2) associata con tonsille di grandi dimensioni (3 o 4). Lo stadio II comprende i pazienti in cui è visibile solo il palato (posizione del palato 3 o 4) con grandi tonsille (3 o 4) o quelli con posizione del palato 1 o 2 e piccole tonsille (1 o 2). Lo stadio III comprende i pazienti con posizione del palato 3 o 4 e piccole tonsille (0, 1 o 2). Lo stadio IV qualunque paziente con un BMI > 40 kg/m$^2$.

[a]La posizione del palato di Friedman è simile al punteggio di Mallampati modificato come si può osservare in Figura 1.

stati sottoposti a UPPP hanno una ridotta compliance alla CPAP e maggiori perdite orali a pressioni più basse rispetto a chi non è stato sottoposto ad UPPP.[56] Per questa ragione, molti chirurghi del sonno sono cauti nel limitare la resezione del palato nei pazienti che potrebbero avere bisogno della terapia con CPAP dopo UPPP.

Gli effetti collaterali comuni a breve termine dell'UPPP sono rappresentati da difficoltà di deglutizione, insufficienza velofaringea, rigurgiti nasali e disturbi del gusto.[57] Il fallimento dell'UPPP è probabilmente associato alla presenza di siti secondari di ostruzione delle vie aeree superiori o a variazioni della tensione del palato molle dopo questa procedura.[50] I rischi a lungo termine associati sono rappresentati da fallimento della cura,[50] ridotta efficacia nel tempo,[58] ed intolleranza all'utilizzo della CPAP.[12] È stato riportato un tasso di mortalità a 30 giorni dello 0,2%.[59]

Per ridurre la morbilità associata con l'UPPP, sono state ideate parecchie procedure ambulatoriali minimamente invasive, come uvuloplastica laser-assistita (LAUP), radiofrequenze applicate al palato, ed impianti palatali. La LAUP è stata studiata per ridurre l'ugola e tendere il palato molle. Due RCT hanno confrontato la LAUP vs falsa chirurgia e trattamento non chirurgico, rispettivamente.[60,61] Il primo ha riportato un significativo decremento dell'AHI medio (da 19 a 15 eventi/h), ma nessuna variazione della sonnolenza diurna o della QOL.[60] Nel secondo, non sono state riportate significative variazioni di sonnolenza, QOL, o eventi respiratori.[61] Le radiofrequenze sul palato molle consistono in un trattamento elettrochirurgico interstiziale teso ad irrigidire il tessuto del palato molle attraverso la formazione di una cicatrice, che in definitiva riduce il collasso. Tre RCT hanno riportato un AHI significativamente ridotto in pazienti con OSA da lieve a moderata dopo trattamenti multipli, tuttavia, la maggior parte dei pazienti ha continuato a presentare OSA lieve dopo il trattamento.[12] L'unico trial randomizzato placebo-controllato non ha dimostrato una significativa riduzione dell'AHI.[62] Alla luce di queste evidenze, una task force dell'ERS ha concluso che la LAUP non dovrebbe essere raccomandata e che le radiofrequenze dovrebbero essere raccomandate solo in pazienti accuratamente selezionati.[12] I rischi riportati legati alle radiofrequenze sul palato molle non comprendono alcun evento avverso grave, e i più comuni sono ulcerazione/erosione della mucosa, sbiancamento della mucosa, fistole e desquamazione dei tessuti.[63]

L'impianto palatale viene effettuato posizionando impianti non riassorbibili di tessuto di polietilene tereftalato nel palato molle al fine di indurre una risposta infiammatoria del tessuto circostante.[12] La formazione di una capsula fibrosa attorno agli impianti serve ad irrigidire ulteriormente il palato e ridurre il movimento palatale.[64] Due RCT hanno confrontato gli impianti palatali con il placebo. Entrambi hanno riportato un significativo miglioramento della qualità della vita legata al sonno ed hanno trovato che gli impianti palatali erano superiori al placebo.[65,66] Tuttavia, lo studio multi-istituzionale non ha trovato alcuna modificazione significativa dell'AHI dopo il posizionamento dell'impianto palatale,[65] mentre lo studio mono-istituzionale[66] ha trovato una significativa riduzione dell'AHI (da 24 a 16 eventi/h) per i pazienti che avevano subito gli impianti. Le complicazioni di questa procedura prevedono l'espulsione dell'impianto ed il posizionamento improprio,[67] così come altre complicazioni minori come irritazione, ulcerazione della mucosa ed infezione. Gli impianti palatali vengono generalmente raccomandati solo per i pazienti non obesi con OSA da lieve a moderata e collasso confinato alla regione del palato.[12]

Per stabilire l'appropriata tecnica palatale per un paziente ambulatoriale si dovrebbero ascoltare gli input del paziente e considerare fattori quali costo (generalmente più alto degli impianti sui pilastri), dolore (generalmente basso con gli impianti sui pilastri), e convenienza dato che la radiofrequenza spesso richiede più sedute di trattamento rispetto gli impianti sui pilastri.

### *Chirurgia dell'ipofaringe*

Dopo l'introduzione dell'UPPP, è stato osservato che fino al 60% dei pazienti presentava OSA persistente dopo chirurgia sul palato secondaria ad ostruzione a livello della base della lingua. Per risolvere l'ostruzione retrolinguale, sono state studiate diverse procedure tese a ridurre il tessuto alla base della lingua o ridurre al minimo il collasso lingua-base; le procedure più comunemente utilizzate sono descritte qui di seguito.

**Interventi di riduzione base-lingua:** Le procedure di riduzione base-lingua sono rappresentate da ablazione con radiofrequenze, glossectomia parziale della linea mediana, linguoplastica, e tonsillectomia linguale. Tutte queste procedure sono mirate a ridurre la dimensione della lingua, aumentando quindi lo spazio tra la parete del faringe posteriore e la base della lingua.

Esse vengono comunemente effettuate come parti della chirurgia di salvataggio multilivello e non vengono solitamente raccomandate come procedure singole, dato che raramente sono curative quando effettuate singolarmente.

L'ablazione dei tessuti con radiofrequenze prevede l'applicazione di una sonda a radiofrequenze temperatura-controllata in più sedi sulla base della lingua; questo intervento è diretto a ridurre il volume della lingua attraverso la formazione di tessuto cicatriziale. Uno studio pilota ha dimostrato una riduzione del 17% del volume del tessuto molle con una media di 5,5 trattamenti effettuati su 18 pazienti in cui l'UPPP era fallita.[68] In uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato che ha confrontato l'ablazione con radiofrequenze con la CPAP, i pazienti presentavano punteggi simili dopo il trattamento di scala di Epworth della sonnolenza, questionario SF-36 QOL, ed outcomes funzionali del questionario del sonno; il gruppo radiofrequenze presentava una riduzione dell'AHI da una media di 40,5 a 32,8 eventi/h ed è stato sottoposto in media a 5,4 ± 1,8 trattamenti.[69] Un RCT multicentrico placebo-controllato ha valutato l'ablazione a più livelli con radiofrequenze sia della base della lingua che del palato e ha riportato un miglioramento della QOL ma nessuna differenza significativa nell'AHI fra i gruppi di trattamento.[70] Una revisione di una serie di 11 casi sull'ablazione con radiofrequenze ha riportato percentuali di successo variabili dal 20% all'83% quando venivano applicate esclusivamente le radiofrequenze alla base della lingua in più sessioni.[71] Nel complesso, la maggior parte degli studi dimostra la riduzione limitata ma statisticamente significativa dell'AHI e della sonnolenza insieme al miglioramento della QOL dopo il trattamento. La task force dell'ERS ha raccomandato che l'ablazione con radiofrequenze della base della lingua sia considerata solo nei pazienti non obesi o moderatamente obesi con ostruzione retrolinguale che sono intolleranti al trattamento conservativo.[12] Il rischio di questa procedura consiste nel dolore post-operatorio, infezione della lingua, sanguinamento peri-operatorio e post-operatorio, tumefazione della parete della bocca, alterazioni del gusto, torpore della lingua e disfagia.[72]

La glossectomia posteriore della linea mediana (PMG) prevede la resezione del tessuto della linea mediana della base della lingua, compresa la muscolatura della lingua. Questa procedura è stata effettuata utilizzando diverse tecniche come laser $CO_2$, ablazione con radiofrequenze, ed elettrocauterizzazione robot-assistita. Un resoconto di cinque serie di casi che hanno utilizzato la PMG come singola modalità di trattamento ha riportato percentuali di successo variabili dal 25% al 77%, con riduzione dell'AHI variabile da 17 a 43 eventi/h.[71] Tuttavia, queste serie spesso hanno coinvolto pazienti in cui l'UPPP era già fallita, e, di conseguenza, riflettevano tipicamente risultati che potevano essere già stati ottenuti dopo la chirurgia multilivello. Un'analisi di 11 pazienti sottoposti a PMG dopo UPPP ha dimostrato che i pazienti che miglioravano dopo la PMG erano con maggiore probabilità più retrognatici e più magri rispetto ai non responders.[73] Un altro studio sulla PMG associata all'UPPP ha riportato una percentuale di successo del 50% (≥ riduzione del 50% dell'AHI) nel 59% dei pazienti a 12 mesi dopo la chirurgia.[74] Le complicazioni post-chirurgiche di questa procedura prevedono sanguinamento, dolore e disagio della lingua, aumento delle secrezioni alla base della lingua, e alterazioni del gusto.[74]

L'ipertrofia della tonsilla linguale è stata considerata un fattore aggiuntivo nel collasso ipofaringeo, e la tonsillectomia linguale rappresenta solo lo 0,4% di tutte le chirurgie del sonno effettuate negli Stati Uniti dal 2001 al 2010.[75] Non è stato possibile identificare gli studi che hanno riportato l'efficacia di questo intervento come procedura isolata negli adulti; tuttavia, gli studi sulla tonsillectomia linguale su pazienti pediatrici con OSA dopo adenotonsillectomia hanno dimostrato miglioramenti significativi dell'AHI nel post-operatorio.[76] Un singolo trial che ha osservato sei soggetti adulti con OSA grave sottoposti a flap uvulopalatale con tonsillectomia linguale non ha dimostrato un miglioramento significativo del respiratory disturbance index.[77] Le complicazioni associate con la tonsillectomia linguale sono simili a quelli della glossectomia parziale della linea mediana, e principalmente prevedono sanguinamento post-operatorio e dolore.

**Interventi di riposizionamento della lingua:** Le procedure di riposizionamento della lingua comprendono la sospensione della lingua (incluso il repose), la miotomia e la sospensione ioidea (HMS), e l'avanzamento genioglosso. Come per le procedure di riduzione della base della lingua, le procedure di riposizionamento della lingua sono mirate ad aumentare lo spazio tra la parete faringea posteriore e la base della lingua. Esse vengono effettuate comunemente anche come componente della chirurgia di salvataggio multilivello.

La sospensione della base della lingua è stata studiata per stabilizzare la lingua e prevenire il collasso retrolinguale ancorando la lingua alla mandibola con una sutura

permanente. Quando effettuata in associazione con l'UPPP su 15 pazienti, il respiratory disturbance index medio si è ridotto da 45 a 24 eventi/h; sei pazienti (40%) sono stati considerati successi chirurgici (AHI < 20 eventi/h con riduzione ≥ 50%).[78] Un trial randomizzato prospettico su 17 pazienti ha trovato che la sospensione della lingua ha migliorato il collasso retrolinguale delle vie aeree più dell'avanzamento genio-glosso a 4 mesi dopo l'intervento; non è stato riportato l'AHI.[79] I rischi più comuni associati con la sospensione della lingua sono infezione, ematoma, disfagia e odinofagia.[12]

L'HMS utilizza suture permanenti per sospendere l'osso ioide alla cartilagine tiroidea o la mandibola, spingendo quindi la lingua anteriormente. Quando viene utilizzata come procedura singola, le percentuali di successo riportate variano dal 40% al 53%.[12] Una valutazione con RM delle dimensioni delle vie aeree retrolinguali dopo sospensione ioidea non ha riportato variazioni della dimensione delle vie aeree in 14 pazienti con OSA grave (AHI medio = 35 eventi/h), suggerendo che l'HMS serve principalmente per stabilizzare la base della lingua.[80] Com'è stato notato nella review della task force dell'ERS, tre studi sull'HMS in pazienti con UPPP con un BMI medio ≤ 30 hanno riportato successi variabili dal 52% al 78%. Alla luce di questi risultati, la task force dell'ERS ha concluso che la HMS può essere raccomandata come procedura isolata in pazienti selezionati e ragionevolmente rappresenta parte della chirurgia multilivello per pazienti con ostruzione retrolinguale; tuttavia, essi hanno fatto notare che le percentuali di successo tendono a ridursi all'aumentare del BMI e dell'AHI.[12] I rischi dell'HMS comprendono disfagia, aspirazione, ematoma, sieroma, ed infezione.

L'avanzamento del genioglosso prevede la mobilizzazione e l'avanzamento del tubercolo geniale della mandibola, con osteotomia limitata e fissazione o spostamento in avanti della mandibola inferiore anteriore e muscoli connessi. La genioplastica per scivolamento viene anche utilizzata per spostare il muscolo genioglosso in avanti separando la mandibola inferiore anteriore ed i suoi muscoli annessi e portandola in avanti di 10-15 mm. Una revisione di quattro serie di casi sull'utilizzo di questi interventi come procedure isolate riporta percentuali di successo variabili dal 39% al 78%.[71] Quando associata con altri interventi, solitamente UPPP e HMS, come parte di chirurgia multilivello, i dati aggregati (n = 117) dimostrano che l'AHI medio si riduce del 60%.[12,71] I rischi di queste procedure sono rappresentati da torpore del mento e dei denti (di solito a breve termine), infezione, sieroma e danno a denti o mandibola.

*Avanzamento maxillomandibolare*

L'avanzamento maxillomandibolare (MMA) è mirato ad allargare le vie aeree retrolinguali e retropalatali ed è stato trovato essere efficace quanto la CPAP.[81] Questa procedura prevede la divisione sagittale bilaterale del ramo e osteotomie LeFort I per avanzare sia la mascella che la mandibola. È stato dimostrato che la MMA allarga le dimensioni delle vie aeree posteriori.[82,83] Sebbene venga tradizionalmente considerata come una procedura di secondo livello dopo la chirurgia dei tessuti molli, l'avanzamento genioglosso, e/o l'HMS, la MMA è spesso raccomandata come procedura primaria nei pazienti con evidenti anomalie craniofaciali e siti multipli di ostruzione delle alte vie aeree. Questi pazienti dovrebbero anche soddisfare criteri clinico-radiologici basati su misurazioni cefalometriche. Un riassunto di 12 serie di casi (n = 298) ha riportato percentuali di successo del 67%-100%, con alcune varianti nella definizione di successo (AHI < 10 eventi/h vs AHI < 20 eventi/h).[12] I rischi della MMA sono rappresentati da malocclusione, torpore del viso, alterazioni estetiche, difficoltà alla deglutizione, e recupero prolungato.

*Stimolazione del nervo ipoglosso*

Lo stimolatore del nervo ipoglosso (HNS) è stato approvato dalla Food and Drug Aministration degli Stati Uniti nel 2014. Si tratta di un dispositivo impiantabile che stimola il nervo ipoglosso per la lingua durante l'inspirazione per mantenere aperte le vie aeree retrolinguali durante il sonno.[84] L'HNS viene consigliato ai soggetti adulti con apnea del sonno da moderata a grave (AHI > 20 ma < 65 eventi/h) che non presentano un collasso concentrico del palato alla valutazione con la DISE. In uno studio su 19 pazienti con OSA che non erano stati capaci di tollerare la CPAP, l'HNS ha determinato un significativo miglioramento di AHI medio (da 43 a 20 eventi/h), sonnolenza, e misure di QOL.[85] Un trial prospettico (n = 31) ha trovato che i miglioramenti dell'AHI e degli outcomes funzionali dei punteggi dei questionari del sonno si sono mantenuti a 12 mesi.[86] In un altro studio multicentrico, prospettico, con coorte a singolo gruppo, la stimolazione delle vie aeree superiori ha anche dimostrato che determinare significativi miglioramenti sia delle misure di QOL che dell'AHI nei pazienti con OSA.[87] I rischi associati da questa procedura sono rappresentati da danno del nervo ipoglosso, infezioni, e guasto o dislocazione del dispositivo.

### *Tracheostomia*

La tracheostomia rappresenta un'opzione altamente efficace per il trattamento dell'OSA, specialmente nei pazienti che hanno fallito precedenti terapie.[88] Le metanalisi hanno dimostrato l'utilità della tracheostomia nel ridurre l'AHI, migliorare i punteggi di QOL, e ridurre la mortalità nei pazienti con OSA.[75,89] A causa dei rischi e della gestione a lungo termine associati a questa procedura, essa trova principale indicazione nei pazienti con OSA che mette a repentaglio la vita, che non possono tollerare la CPAP o in cui sono fallite le opzioni chirurgiche, in pazienti selezionati che hanno esaurito le altre opzioni terapeutiche, ed in coloro i quali hanno un'obesità patologica. I rischi della tracheostomia sono rappresentati da alcune complicanze peri-operatorie ed acute post-operatorie come sanguinamento, decannulazione, ipossiemia, aritmie e pneumotorace, così come complicanze più subacute ed a lungo termine, come infezione della ferita, tracheite e fistola tracheocutanea.

### *Chirurgia multilivello*

La radiologia e la DISE hanno confermato che l'OSA spesso coinvolge più siti di collasso (ad es., naso, retrolingua, o area retropalatale fino al 90% dei pazienti).[90] La chirurgia multilivello è attualmente lo standard per i soggetti adulti che si rivolgono alla chirurgia di salvataggio dopo aver fallito il trattamento conservativo, in particolare la CPAP. La maggior parte dei chirurghi del sonno stanno, di conseguenza, combinando le varie procedure in base ad informazioni anatomiche personalizzate che vengono spesso raccolte attraverso la DISE. Una grande metanalisi su chirurgie miste multilivello ha dimostrato una percentuale di successo del 66% (riduzione del 50% dell'AHI ed un AHI postoperatorio < 20).[91] La task force ERS raccomanda la chirurgia multilivello come procedura di salvataggio dopo il fallimento della CPAP e fa notare che essa è più efficace nei soggetti più giovani di 60 anni che non hanno comorbilità significative e con un BMI < 30.[12]

## Conclusioni

Considerata la prevalenza dell'OSA e la compliance subottimale alla CPAP, il trattamento chirurgico è consigliato ed utile in pazienti adeguatamente selezionati in cui sono fallite la CPAP o le terapie alternative. È stato dimostrato che la riduzione dei turbinati inferiori e la tonsillectomia migliorano la compliance alla CPAP. Per i pazienti con ostruzione anatomica come grandi tonsille palatine o linguali, la chirurgia può realmente avere un ruolo curativo, e la DISE è attualmente il metodo più ampiamente utilizzato per determinare i livelli di ostruzione. Inoltre, la chirurgia multilivello è utile come chirurgia di salvataggio per chi ha esaurito gli altri approcci. È particolarmente importante notare che la chirurgia dovrebbe essere diretta al singolo paziente ed intervenire sui siti specifici di collasso identificati.

## Riconoscimenti

**Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi:** Gli autori hanno riferito a *CHEST* che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

## Bibliografia

1. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-276.
2. Aurora RN, Punjabi NM. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional association. *Lancet Respir Med*. 2013;1(4):329-338.
3. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):269-277.
4. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study [published correction appears in *JAMA*. 2002;288(16):1985]. *JAMA*. 2000;283(14):1829-1836.
5. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 2000; 320(7233):479-482.
6. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*. 2000;160(15):2289-2295.
7. Emery CF, Green MR, Suh S. Neuropsychiatric function in chronic lung disease: the role of pulmonary rehabilitation. *Respir Care*. 2008;53(9):1208-1216.
8. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-1053.
9. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007;167(8):757-764.
10. Kushida CA, Nichols DA, Holmes TH, et al. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive function in obstructive sleep apnea patients: the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep*. 2012;35(12):1593-1602.
11. Zonato AI, Bittencourt LR, Martinho FL, Gregório LC, Tufik S. Upper airway surgery: the effect on nasal continuous positive airway pressure titration on obstructive sleep apnea patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263(5):481-486.
12. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, et al; European Respiratory Society Task Force on Non-CPAP Therapies in Sleep Apnoea. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1000-1028.
13. McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):154-160.
14. Croft CB, Pringle M. Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1991;16(5):504-509.

15. De Vito A, Carrasco Llatas M, Vanni A, et al. European position paper on drug-induced sedation endoscopy (DISE). *Sleep Breath*. 2014;18(3):453-465.
16. Kezirian EJ. Nonresponders to pharyngeal surgery for obstructive sleep apnea: insights from drug-induced sleep endoscopy. *Laryngoscope*. 2011;121(6):1320-1326.
17. Kezirian EJ, Hohenhorst W, de Vries N. Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(8):1233-1236.
18. Koutsourelakis I, Safiruddin F, Ravesloot M, Zakynthinos S, de Vries N. Surgery for obstructive sleep apnea: sleep endoscopy determinants of outcome. *Laryngoscope*. 2012;122(11):2587-2591.
19. Aurora RN, Casey KR, Kristo D, et al; American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*. 2010; 33(10):1408-1413.
20. Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, et al. Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2010;33(10):1396-1407.
21. Sundaram S, Bridgman SA, Lim J, Lasserson TJ. Surgery for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD001004.
22. Elshaug AG, Moss JR, Southcott AM, Hiller JE. Redefining success in airway surgery for obstructive sleep apnea: a meta analysis and synthesis of the evidence. *Sleep*. 2007;30(4):461-467.
23. Phillips B. Upper airway surgery does not have a major role in the treatment of sleep apnea. Con. *J Clin Sleep Med*. 2005;1(3):241-245.
24. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1985)*. 2005;99(6):2440-2450.
25. Papsidero MJ. The role of nasal obstruction in obstructive sleep apnea syndrome. *Ear Nose Throat J*. 1993;72(1):82-84.
26. Atkins M, Taskar V, Clayton N, Stone P, Woodcock A. Nasal resistance in obstructive sleep apnea. *Chest*. 1994;105(4):1133-1135.
27. Yalamanchali S, Cipta S, Waxman J, Pott T, Joseph N, Friedman M. Effects of endoscopic sinus surgery and nasal surgery in patients with obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 151(1):171-175.
28. Meen EK, Chandra RK. The role of the nose in sleep-disordered breathing. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(3):213-220.
29. Li HY, Lin Y, Chen NH, Lee LA, Fang TJ, Wang PC. Improvement in quality of life after nasal surgery alone for patients with obstructive sleep apnea and nasal obstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134(4):429-433.
30. Koutsourelakis I, Georgoulopoulos G, Perraki E, Vagiakis E, Roussos C, Zakynthinos SG. Randomised trial of nasal surgery for fixed nasal obstruction in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2008;31(1):110-117.
31. Morris LG, Setlur J, Burschtin OE, Steward DL, Jacobs JB, Lee KC. Acoustic rhinometry predicts tolerance of nasal continuous positive airway pressure: a pilot study. *Am J Rhinol*. 2006;20(2):133-137.
32. Poirier J, George C, Rotenberg B. The effect of nasal surgery on nasal continuous positive airway pressure compliance. *Laryngoscope*. 2014;124(1):317-319.
33. Ketcham AS, Han JK. Complications and management of septoplasty. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(4):897-904.
34. Martinho FL, Zonato AI, Bittencourt LR, et al. Obese obstructive sleep apnea patients with tonsil hypertrophy submitted to tonsillectomy. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(8):1137-1142.
35. Nakata S, Miyazaki S, Ohki M, et al. Reduced nasal resistance after simple tonsillectomy in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Rhinol*. 2007;21(2):192-195.
36. Orr WC, Martin RJ. Obstructive sleep apnea associated with tonsillar hypertrophy in adults. *Arch Intern Med*. 1981;141(8):990-992.
37. Rubin AH, Eliaschar I, Joachim Z, Alroy G, Lavie P. Effects of nasal surgery and tonsillectomy on sleep apnea. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1983;19(6):612-615.
38. Moser RJ, Rajagopal KR. Obstructive sleep apnea in adults with tonsillar hypertrophy. *Arch Intern Med*. 1987;147(7):1265-1267.
39. Aubert-Tulkens G, Hamoir M, Van den Eeckhaut J, Rodenstein DO. Failure of tonsil and nose surgery in adults with long-standing severe sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med*. 1989;149(9): 2118-2121.
40. Houghton DJ, Camilleri AE, Stone P. Adult obstructive sleep apnoea syndrome and tonsillectomy. *J Laryngol Otol*. 1997;111(9):829-832.
41. Verse T, Kroker BA, Pirsig W, Brosch S. Tonsillectomy as a treatment of obstructive sleep apnea in adults with tonsillar hypertrophy. *Laryngoscope*. 2000;110(9):1556-1559.
42. Tan LT, Tan AK, Hsu PP, et al. Effects of tonsillectomy on sleep study parameters in adult patients with obstructive sleep apnea—a prospective study. *Sleep Breath*. 2014;18(2):265-268.
43. Seshamani M, Vogtmann E, Gatwood J, Gibson TB, Scanlon D. Prevalence of complications from adult tonsillectomy and impact on health care expenditures. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 150(4):574-581.
44. Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T. Surgical correction of anatomic azbnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1981; 89(6):923-934.
45. Li HY, Lee LA. Relocation pharyngoplasty for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 2009;119(12):2472-2477.
46. Pang KP, Woodson BT. Expansion sphincter pharyngoplasty: a new technique for the treatment of obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(1):110-114.
47. Friedman M, Ibrahim HZ, Vidyasagar R, Pomeranz J, Joseph NJ. Z-palatoplasty (ZPP): a technique for patients without tonsils. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131(1):89-100.
48. Woodson BT, Toohill RJ. Transpalatal advancement pharyngoplasty for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 1993;103(3):269-276.
49. Yousuf A, Beigh Z, Khursheed RS, Jallu AS, Pampoori RA. Clinical predictors for successful uvulopalatopharyngoplasty in the management of obstructive sleep apnea. *Int J Otolaryngol*. 2013; 2013:290265.
50. Tucker Woodson B. Structural effectiveness of pharyngeal sleep apnea surgery. *Sleep Med Rev*. 2008;12(6):463-479.
51. Li HY, Wang PC, Lee LA, Chen NH, Fang TJ. Prediction of uvulopalatopharyngoplasty outcome: anatomy-based staging system versus severity-based staging system. *Sleep*. 2006;29(12): 1537-1541.
52. Walker-Engström ML, Wilhelmsson B, Tegelberg A, Dimenäs E, Ringqvist I. Quality of life assessment of treatment with dental appliance or UPPP in patients with mild to moderate obstructive sleep apnoea. A prospective randomized 1-year follow-up study. *J Sleep Res*. 2000;9(3):303-308.
53. Cahali MB, Formigoni GG, Gebrim EM, Miziara ID. Lateral pharyngoplasty versus uvulopalatopharyngoplasty: a clinical, polysomnographic and computed tomography measurement comparison. *Sleep*. 2004;27(5):942-950.
54. Wilhelmsson B, Tegelberg A, Walker-Engström ML, et al. A prospective randomized study of a dental appliance compared with uvulopalatopharyngoplasty in the treatment of obstructive sleep apnoea. *Acta Otolaryngol*. 1999;119(4):503-509.
55. Friedman M, Ibrahim H, Bass L. Clinical staging for sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127(1):13-21.
56. Mortimore IL, Bradley PA, Murray JA, Douglas NJ. Uvulopalatopharyngoplasty may compromise nasal CPAP therapy in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(6 pt 1): 1759-1762.
57. Franklin KA, Anttila H, Axelsson S, et al. Effects and side-effects of surgery for snoring and obstructive sleep apnea—a systematic review. *Sleep*. 2009;32(1):27-36.
58. Walker-Engström ML, Tegelberg A, Wilhelmsson B, Ringqvist I. 4-year follow-up of treatment with dental appliance or uvulopalatopharyngoplasty in patients with obstructive sleep apnea: a randomized study. *Chest*. 2002;121(3):739-746.
59. Kezirian EJ, Weaver EM, Yueh B, et al. Incidence of serious complications after uvulopalatopharyngoplasty. *Laryngoscope*. 2004;114(3): 450-453.
60. Ferguson KA, Heighway K, Ruby RR. A randomized trial of laser-assisted uvulopalatoplasty in the treatment of mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(1):15-19.

61. Larrosa F, Hernandez L, Morello A, Ballester E, Quinto L, Montserrat JM. Laser-assisted uvulopalatoplasty for snoring: does it meet the expectations? *Eur Respir J*. 2004;24(1):66-70.
62. Bäck LJ, Liukko T, Rantanen I, et al. Radiofrequency surgery of the soft palate in the treatment of mild obstructive sleep apnea is not effective as a single-stage procedure: a randomized single-blinded placebo-controlled trial. *Laryngoscope*. 2009;119(8):1621-1627.
63. Stuck BA, Maurer JT, Hein G, Hörmann K, Verse T. Radiofrequency surgery of the soft palate in the treatment of snoring: a review of the literature. *Sleep*. 2004;27(3):551-555.
64. Ho WK, Wei WI, Chung KF. Managing disturbing snoring with palatal implants: a pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(6):753-758.
65. Steward DL, Huntley TC, Woodson BT, Surdulescu V. Palate implants for obstructive sleep apnea: multi-institution, randomized, placebo-controlled study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 139(4):506-510.
66. Friedman M, Schalch P, Lin HC, Kakodkar KA, Joseph NJ, Mazloom N. Palatal implants for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138(2):209-216.
67. Gillespie MB, Smith JE, Clarke J, Nguyen SA. Effectiveness of Pillar palatal implants for snoring management. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140(3):363-368.
68. Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Radiofrequency tongue base reduction in sleep-disordered breathing: a pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120(5):656-664.
69. Woodson BT, Nelson L, Mickelson S, Huntley T, Sher A. A multi-institutional study of radiofrequency volumetric tissue reduction for OSAS. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125(4):303-311.
70. Woodson BT, Steward DL, Weaver EM, Javaheri S. A randomized trial of temperature-controlled radiofrequency, continuous positive airway pressure, and placebo for obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;128(6):848-861.
71. Kezirian EJ, Goldberg AN. Hypopharyngeal surgery in obstructive sleep apnea: an evidence-based medicine review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(2):206-213.
72. Chen JH, Luo ZH, Xu HX, Yang XL, Zhu MW, Tao ZZ. Complications of tongue base reduction with radiofrequency tissue ablation on obstructive sleep apnea hypopnea syndrome [in Chinese]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2010;45(7):574-577.
73. Fujita S, Woodson BT, Clark JL, Wittig R. Laser midline glossectomy as a treatment for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 1991;101(8): 805-809.
74. Andsberg U, Jessen M. Eight years of follow-up—uvulopalatopharyngoplasty combined with midline glossectomy as a treatment for obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2000;543:175-178.
75. Ishman SL, Ishii LE, Gourin CG. Temporal trends in sleep apnea surgery: 1993-2010. *Laryngoscope*. 2014;124(5):1251-1258.
76. Chan DK, Jan TA, Koltai PJ. Effect of obesity and medical comorbidities on outcomes after adjunct surgery for obstructive sleep apnea in cases of adenotonsillectomy failure. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138(10):891-896.
77. Li HY, Wang PC, Hsu CY, Chen NH, Lee LA, Fang TJ. Same-stage palatopharyngeal and hypopharyngeal surgery for severe obstructive sleep apnea. *Acta Otolaryngol*. 2004;124(7):820-826.
78. Sorrenti G, Piccin O, Latini G, Scaramuzzino G, Mondini S, Rinaldi Ceroni A. Tongue base suspension technique in obstructive sleep apnea: personal experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2003; 23(4):274-280.
79. Thomas AJ, Chavoya M, Terris DJ. Preliminary findings from a prospective, randomized trial of two tongue-base surgeries for sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 129(5):539-546.
80. Stuck BA, Neff W, Hörmann K, et al. Anatomic changes after hyoid suspension for obstructive sleep apnea: an MRI study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133(3):397-402.
81. Randerath W, Bauer M, Blau A, et al. Relevance of non-CPAP treatment options in the therapy of obstructive sleep apnea syndrome [in German]. *Somnologie*. 2006;10(2):67-98.
82. Turnbull NR, Battagel JM. The effects of orthognathic surgery on pharyngeal airway dimensions and quality of sleep. *J Orthod*. 2000;27(3):235-247.
83. Li KK, Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. Patient's perception of the facial appearance after maxillomandibular advancement for obstructive sleep apnea syndrome. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001; 59(4):377-380.
84. Inspire upper airway stimulation - P130008. US Food and Drug Administration website. http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm398321.htm. Accessed July 24, 2014.
85. Eastwood PR, Barnes M, Walsh JH, et al. Treating obstructive sleep apnea with hypoglossal nerve stimulation. *Sleep*. 2011;34(11):1479-1486.
86. Kezirian EJ, Goding GS Jr, Malhotra A, et al. Hypoglossal nerve stimulation improves obstructive sleep apnea: 12-month outcomes. *J Sleep Res*. 2014;23(1):77-83.
87. Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, et al; STAR Trial Group. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370(2):139-149.
88. Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a surgical protocol for dynamic upper airway reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993;51(7):742-747.
89. Camacho M, Certal V, Brietzke SE, Holty JEC, Guilleminault C, Capasso R. Tracheostomy as treatment for adult obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2014;124(3):803-811.
90. Vanderveken OM, Maurer JT, Hohenhorst W, et al. Evaluation of drug-induced sleep endoscopy as a patient selection tool for implanted upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(5):433-438.
91. Lin HC, Friedman M, Chang HW, Gurpinar B. The efficacy of multilevel surgery of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Laryngoscope*. 2008;118(5):902-908.

# Uomo di 52 anni con palpitazioni ed un nodulo polmonare solitario

*Arooj S. Kayani, MD; Richard D. Sue, MD*

Un uomo caucasico di 52 anni si era presentato in una clinica pneumologica per la valutazione di un nodulo polmonare di 2,3 x 1,7 centimetri. Il paziente, in origine, si era recato dal suo cardiologo per palpitazioni. Le palpitazioni erano state descritte come una sensazione di "sfarfallio", che si verificavano ogni giorno, più spesso a riposo, ma non associate a sincope. In quell'occasione, negava dispnea, dispnea parossistica notturna o ortopnea. Il paziente aveva fatto un test per la valutazione delle calcificazioni coronariche, che aveva rivelato la presenza di un nodulo polmonare lobulato, ben circoscritto, a margini arrotondati a livello del lobo inferiore e fu inviato in una clinica pneumologica per un'ulteriore valutazione. Il paziente negava mancanza di fiato, dolore toracico, tosse, respiro affannoso o emottisi. Non riferiva stanchezza, sudorazione notturna, perdita di peso. Aveva una storia di tabagismo di 1 pack/year ed aveva smesso di fumare 30 anni fa, ma ancora fumava 2-3 sigari al mese. La sua anamnesi familiare era significativa solo per malattia coronarica precoce. Era un appassionato maratoneta che aveva lavorato come responsabile attrezzature per una squadra sportiva di primo piano in Arizona.

CHEST Edizione Italiana 2015; 3:59-62

## Risultati dell'esame obiettivo

I parametri vitali comprendevano temperatura corporea di 36,1°C; pressione arteriosa 120/77 mmHg; la frequenza cardiaca di 47 battiti/min e quella respiratoria di 12 respiri/min. Il resto dell'esame fisico era irrilevante. Il torace del paziente era pulito all'auscultazione bilaterale.

## Indagini diagnostiche

L'esame emocromocitometrico completo ed il pannello metabolico di base erano normali. La sierologia per Coccidioidomicosi era negativa. Il test da sforzo, l'ecocardiogramma ed il test Holter erano normali. La TC del torace con mezzo di contrasto ha mostrato una struttura vascolare all'interno del lobo inferiore destro di circa 2,3 x 1,7 centimetri lobulata e ben circoscritta, associata a modifiche bronchiectasiche circostanti (Figura 1). I vasi di alimentazione arteriosa sembravano attraversare la scissura principale.

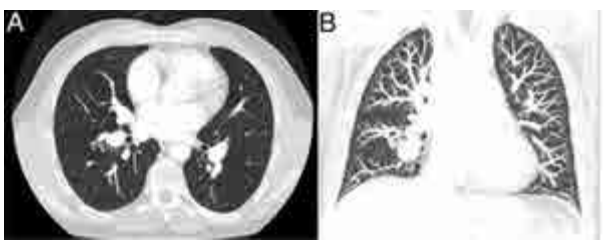



Figura 1 – *A, B Nodulo polmonare all'interno del lobo inferiore destro con circostanti modifiche bronchiectasiche, così come visto alla TC iniziale con contrasto.*

*Quale diagnosi può spiegare questi reperti radiografici?*

Manoscritto ricevuto il 5 settembre 2014; revisione accettata il 2 novembre 2014.

**AFFILIAZIONI:** Department of Internal Medicine (Dr Kayani), St. Joseph's Hospital and Medical Center; and Arizona Pulmonology Specialists Ltd (Dr Sue), Phoenix, AZ.

**CORRISPONDENZA:** Arooj S. Kayani, MD, Department of Internal Medicine, St. Joseph's Hospital and Medical Center, 500 W Thomas Rd, Ste 900, Phoenix AZ 85013; e-mail: aroojkayani@live.com

© **2015 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS.** La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians. Vedere online per maggiori dettagli.

**DOI:** 10.1378/chest.14-2148. CHEST 2015; 147(6):e220-e223

## *Diagnosi:* Varici polmonari

### Discussione

La varice di una vena polmonare è definita dalla presenza di una dilatazione anomala di un segmento di vena polmonare o come reperto isolato o in associazione con patologie cardiovascolari. È estremamente rara. Le varici polmonari sono state riportate in tutte le età, con uguale frequenza negli uomini e nelle donne. La causa delle varici polmonari non è chiara. Sono generalmente suddivise in forme congenite ed acquisite. La forma congenita può svilupparsi da una formazione anomala di capillari durante l'embriogenesi, anche se, istologicamente, nessun difetto intrinseco è stato trovato nella struttura della parete del vaso. Il tipo acquisito può derivare da ipertensione venosa polmonare o ipertensione portale, che possono entrambe causare circoli mediastinici collaterali. L'ipertensione venosa polmonare può essere causata da malattia della valvola mitrale, occlusione venosa polmonare, coartazione dell'aorta e, tra le altre cause, dalla procedura di Fontan. È stata segnalata una regressione delle varici polmonari dopo sostituzione valvolare, il che suggerisce che l'ipertensione venosa polmonare gioca un ruolo importante nello sviluppo delle varici polmonari. L'ipertensione portale che causa varici polmonari può essere sia epatica che extraepatica. Le varici bronchiali sono stati riportate a seguito di scleroterapia per varici esofagee.

Le varici polmonari possono essere classificate in tre tipi morfologici: sacculari, tortuose o confluenti. Le varici di tipo sacculare sono dilatazioni localizzate, ovali o sacculari della vena polmonare. Le varici di tipo tortuoso sono dilatazioni intrecciate ed allungate della vena polmonare, mentre quelle di tipo confluente sono dilatazioni nella confluenza della vena polmonare. La maggior parte delle varici di tipo confluente e tortuoso sono state riscontrate nel lobo inferiore destro. Le varici sacculari sono stati osservate in entrambi i lobi, superiore sinistro e lobo inferiore destro. Il 62% delle varici confluenti e il 19% delle varici tortuose sono state riscontrate in associazione a malattie cardiache, in particolare alla malattia valvolare mitralica.

Le varici polmonari sono di solito asintomatiche. Sono più comunemente presenti nel lobo inferiore destro, lobo superiore sinistro e lobo superiore destro. Alcuni pazienti possono presentare emottisi. Sono stati, inoltre, descritti dolore toracico, tosse e manifestazioni rare come la disfagia e la sindrome del lobo medio.

La varice polmonare appare alla radiografia del torace come un nodulo lobulato ed arrotondato con margini ben definiti. La TAC con contrasto e la risonanza magnetica sono di scarso valore diagnostico e possono mostrare la varice polmonare come un nodulo marcato o una distensione della vena polmonare. La diagnosi differenziale comprende condizioni come tumori polmonari, linfoadenopatia, malattia granulomatosa, infezioni e malformazione artero-venosa polmonare (MAV). La TC spirale multistrato con o senza ricostruzione tridimensionale può suggerire la diagnosi di varici polmonari basata sulla dimostrazione di una vena dilatata che drena nell'atrio sinistro, senza alcuna anomalia arteriosa, ma anche questa modalità può non consentire di distinguere una varice polmonare dalla MAV, soprattutto nei casi dove le varici polmonari originano da una zona polmonare periferica. L'ecocardiografia transtoracica ha un ruolo limitato per identificare le varici polmonari, sebbene l'ecocardiografia transesofagea può identificare varici polmonari vicino al cuore. La broncoscopia può rivelare varici situate nella parte membranosa di trachea e bronchi. Il pilastro per la diagnosi è l'angiografia polmonare. L'angiografia polmonare può verificare la diagnosi sulla base dei seguenti criteri proposti da Batram e Strickland: (1) fase arteriosa normale

Figura 2 – *Fase arteriosa dell'angiogramma polmonare che mostra la comunicazione tra il ramo arterioso polmonare segmentale del lobo inferiore e una grande struttura venosa.*

(2) riempimento della varice in fase venosa, (3) drenaggio diretto nell'atrio sinistro, (4) svuotamento in ritardo rispetto alle altre vene polmonari e (5) localizzazione a livello della porzione prossimale della vena. In rari casi la toracotomia diagnostica è stata eseguita quando la diagnosi non era chiara attraverso altre modalità.

Le varici polmonari sono solitamente benigne nel loro decorso clinico; pertanto, un intervento diretto generalmente non è necessario. L'embolizzazione o la resezione chirurgica risultano necessarie per varici polmonari complicate da emottisi o trombosi. La terapia invasiva può essere presa in considerazione per i pazienti con varici di grosse dimensioni, ma non esistono criteri di selezione per identificare i pazienti ad alto rischio per gli interventi di prevenzione. Le varici polmonari associate a malattia valvolare mitralica possono regredire dopo la riparazione o la sostituzione valvolare. Nei pazienti con ipertensione portale, le varici polmonari complicate da emottisi con pericolo di vita possono costringere ad una gestione aggressiva. In questi casi, lo shunt intraepatico portosistemico transgiugulare o lo shunt portosistemico da laparotomia possono essere opzioni terapeutiche. Anche se raramente, possono verificarsi gravi complicazioni. Sono stati riportati casi di infezioni ricorrenti, rottura spontanea della varice nella cavità pleurica o in un bronco che causano emorragia fatale, embolia cerebrale secondaria ad un trombo nel lume delle varici.

Figura 3 – *Fase post riempimento dell'angiogramma polmonare destro che mostra una opacizzazione molto in ritardo, ma ancora visibile della struttura venosa nel campo polmonare inferiore destro.*

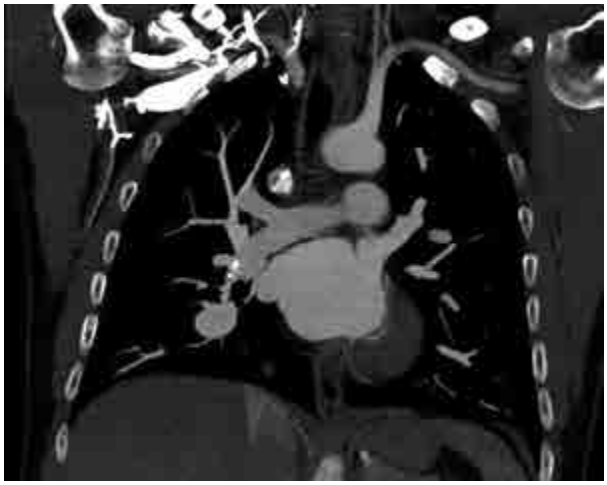


Figura 4 – *La vena polmonare superiore destra è troncata e non si svuota nell'atrio sinistro rispetto al lato sinistro, che è normalmente svuotato.*

### *Decorso clinico*

Inizialmente si è creduto che il paziente avesse una MAV in base alla struttura vascolare anormalmente aumentata alla TC del torace. Un angiogramma polmonare è stata eseguito successivamente. La fase arteriosa dell'angiogramma polmonare ha mostrato la comunicazione tra il ramo segmentale dell'arteria polmonare del lobo inferiore e una grande struttura venosa (Figura 2). L'embolizzazione è stata effettuata su ciò che è stato erroneamente considerata una MAV. L'angiogramma polmonare destro post-distribuzione mostra una opacizzazione ritardata, ma ancora visibile della struttura venosa nel campo in basso a destra del polmone, che

Figura 5 – *Segmento superiore del polmone destro che sfocia nella varice venosa inferiore destra.*

ha confermato la diagnosi di varici polmonari (Figura 3). Dopo una successiva revisione dell'angiogramma polmonare, è stato osservato che la vena polmonare superiore destra era troncata e non aggettava nell'atrio sinistro (Figura 4) ma si svuotava, invece, nella varice venosa inferiore destra (Figura 5). Alla luce di questi reperti e in assenza di ipertensione portale così come di quella venosa polmonare, si è ritenuto che la varice polmonare fosse di origine congenita. Poiché il paziente era asintomatico, si è deciso di tenere sotto osservazione la varice polmonare.

Il paziente lamentava un lieve dolore toracico pleurico dopo la procedura, che si è risolto dopo pochi giorni. Le sue palpitazioni si sono risolte spontaneamente e nessuna causa è stata identificata.

## Perle cliniche

1. *La varice della vena polmonare è un'anomalia rara caratterizzata dalla dilatazione anomala di un segmento di vena polmonare.*
2. *Le varici polmonari possono essere congenite o acquisite. Le forme acquisite possono dipendere da una ipertensione venosa polmonare o una ipertensione portale.*
3. *La maggior parte delle varici polmonari sono asintomatiche e vengono scoperte casualmente alla radiografia del torace.*
4. *L'angiografia polmonare è necessaria per confermare la diagnosi e distinguere una varice polmonare da una MAV.*
5. *Il trattamento è indicato solo nel caso di varici polmonari complicate da emoftoe o trombosi.*

## Riconoscimenti

**Dichiarazione di conflitto/non conflitto di interessi:** Gli autori hanno riferito a *CHEST* che non vi è alcun conflitto di interessi con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi possono essere discussi in questo articolo.

**Altri contributi:** *CHEST* ha lavorato con gli autori al fine di garantire che fossero soddisfatte le politiche del Giornale in merito al consenso del paziente nel comunicare informazioni.

## Bibliografia

Batram C, Strickland B. Pulmonary varices. *Br J Radiol.* 1971;44( 528): 927-935.

Uyama T, Monden Y, Harada K, et al. Pulmonary varices: a case report and review of the literature. *Jpn J Surg.* 1988;18(3):359-362.

Mannes GP, van der Jagt EJ, Postmus PE. An asymptomatic hilar mass. *Chest.* 1992;101(2):553-554.

Shiraishi J, Tatsumi T, Kimata M, et al. Echocardiographic diagnosis of pulmonary vein varix. *Circ J.* 2003;67(9):796-798.

Nagahiro I, Toda D, Andou A, Shimizu N. A case of bronchial varices due to extrahepatic portal hypertension. *Respiration.* 2007;74(4): 460-461.

Zhang X, Han HL, Shi ZL. Thoracic exploration for the diagnosis of multiple pulmonary vein varices: case report. *Chin Med J (Engl).* 2007; 120(22):2053-2055.

Kumazoe H, Komori M, Ochiai R, Egashira R, Nakazono T, Kudo S. Pulmonary varix mimicking arteriovenous malformation. *Clin Imaging.* 2008;32(1):61-64.

Berecova Z, Neuschl V, Boruta P, Masura J, Ghersin E. A complex pulmonary vein varix-diagnosis with ECG gated MDCT, MRI and invasive pulmonary angiography. *J Radiol Case Rep.* 2012;6(12):9-16.

Nagatomo T, Saraya T, Masuda Y, et al. Two cases of bilateral bronchial artery varices: one with and one without bilateral coronary-to-pulmonary artery fistulas. Review and characterization of the clinical features of bronchial artery varices reported in Japan. *Clin Radiol.* 2012;67(12): 1212-1217.

# REVINTY Ellipta 92/22

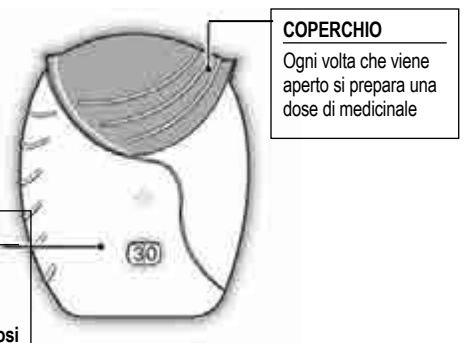
fluticasone furoato e vilanterolo trifenatato

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse. **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** REVINTY Ellipta 92 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, pre-dosata. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni singola inalazione eroga una dose (dose che fuoriesce dal boccaglio) di 92 microgrammi di fluticasone furoato e 22 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato). Ciò corrisponde a una quantità pre-dosata di 100 microgrammi di fluticasone furoato e 25 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato). Eccipiente(i) con effetti noti: Ogni dose erogata contiene circa 25 mg di lattosio (come monoidrato). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Polvere per inalazione, pre-dosata (Polvere per inalazione). Polvere bianca in un inalatore grigio chiaro con coperchio del boccaglio di colore giallo e un contadosi. **4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche** Asma REVINTY Ellipta è indicato per il trattamento regolare dell'asma negli adulti e negli adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni quando l'uso di un medicinale di associazione (beta$_2$-agonista a lunga durata d'azione e corticosteroide per via inalatoria) è appropriato: - Pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta$_2$-agonisti per inalazione a breve durata d'azione usati "al bisogno". BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva) REVINTY Ellipta è indicato per il trattamento sintomatico degli adulti con BPCO con un volume espiratorio forzato in 1 secondo (Forced Expiratory Volume in 1 secondo, FEV$_1$) <70% del valore normale previsto (post-broncodilatatore) con una storia di riacutizzazioni nonostante la terapia regolare con broncodilatatore. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Posologia Asma *Adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni:* Una dose di REVINTY Ellipta da 92/22 microgrammi una volta al giorno. Generalmente i pazienti percepiscono un miglioramento della funzione polmonare entro 15 minuti dall'inalazione di REVINTY Ellipta. Tuttavia, il paziente deve essere informato che il regolare utilizzo giornaliero è necessario per mantenere il controllo dei sintomi dell'asma e che l'uso deve essere continuato anche quando il paziente è asintomatico. Se i sintomi si presentano nell'intervallo tra le dosi, per un sollievo immediato si deve assumere, per via inalatoria, un beta$_2$ agonista a breve durata d'azione. Per adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni che richiedano un dosaggio da basso a medio di un corticosteroide inalatorio in associazione ad un beta$_2$-agonista a lunga durata di azione si deve prendere in considerazione una dose iniziale di REVINTY Ellipta 92/22 microgrammi. Se i pazienti sono controllati in modo inadeguato con REVINTY Ellipta 92/22 microgrammi, la dose può essere aumentata a 184/22 microgrammi, che possono fornire un ulteriore miglioramento nel controllo dell'asma. I pazienti devono essere controllati regolarmente da un operatore sanitario in modo che il dosaggio di fluticasone furoato/vilanterolo che stanno ricevendo rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica. La dose deve essere titolata alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dei sintomi. Per adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni che richiedono una dose più alta di corticosteroide inalatorio in associazione con un beta$_2$-agonista a lunga durata d'azione si deve prendere in considerazione il trattamento con REVINTY Ellipta 184/22 microgrammi. I pazienti asmatici devono ricevere il dosaggio di REVINTY Ellipta che contiene il dosaggio appropriato di fluticasone furoato (FF) in base alla gravità della loro malattia. I medici devono essere consapevoli che, in pazienti con asma, FF 100 microgrammi una volta al giorno è all'incirca equivalente a fluticasone propionato (FP) 250 microgrammi due volte al giorno, mentre FF 200 microgrammi una volta al giorno è all'incirca equivalente a FP 500 microgrammi due volte al giorno. *Bambini di età inferiore ai 12 anni:* La sicurezza e l'efficacia di REVINTY Ellipta nei bambini al di sotto dei 12 anni di età non sono ancora state stabilite nell'indicazione asma. Non ci sono dati disponibili. BPCO *Adulti di età maggiore o uguale a 18 anni:* Una inalazione di REVINTY Ellipta da 92/22 microgrammi una volta al giorno. REVINTY Ellipta 184/22 microgrammi non è indicato nei pazienti con BPCO. Non vi è alcun ulteriore vantaggio della dose da 184/22 microgrammi rispetto alla dose da 92/22 microgrammi e vi è invece un potenziale aumento del rischio di polmonite e di reazioni avverse correlate all'uso dei corticosteroidi sistemici (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Generalmente i pazienti percepiscono un miglioramento della funzione polmonare entro 16-17 minuti dall'inalazione di REVINTY Ellipta. *Popolazione pediatrica* Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di REVINTY Ellipta nella popolazione pediatrica nell'indicazione BPCO. Popolazioni speciali *Pazienti anziani (>65 anni)* In questa popolazione non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). *Compromissione renale* In questa popolazione non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Compromissione epatica Studi condotti su soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e grave hanno mostrato un aumento dell'esposizione sistemica al fluticasone furoato (sia $C_{max}$ che AUC) (vedere paragrafo 5.2). Si deve usare cautela nel dosaggio dei pazienti con compromissione epatica che possono essere più a rischio di reazioni avverse sistemiche associate ai corticosteroidi. Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave la dose massima è pari a 92/22 microgrammi (vedere paragrafo 4.4). Modo di somministrazione REVINTY Ellipta è solo per uso inalatorio. Deve essere somministrato ogni giorno alla stessa ora. La decisione finale sulla somministrazione mattutina o serale deve essere a discrezione del medico. Se una dose viene dimenticata la dose successiva deve essere assunta alla solita ora del giorno dopo. Se conservato in frigorifero, l'inalatore dovrà essere lasciato a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso. Dopo l'inalazione, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua senza deglutire. Quando l'inalatore viene usato per la prima volta, non vi è alcuna necessità di controllare che funzioni correttamente, e di prepararlo per l'uso in modo particolare. Si devono seguire le istruzioni passo- passo. L'inalatore di Ellipta è confezionato in un vassoio contenente una bustina di essiccante, per ridurre l'umidità. Una volta aperta la confezione la bustina di essiccante deve essere eliminata. Il paziente deve essere avvertito di non aprire il vassoio fino a quando non è pronto per inalare la dose. Quando l'inalatore viene estratto dal suo vassoio, sarà nella posizione "chiuso". La data di "Eliminare entro" deve essere scritta sull'etichetta dell'inalatore nello spazio apposito. La data di "Eliminare entro" è 6 settimane dalla data di apertura del vassoio. Dopo questa data l'inalatore non deve più essere usato. Il vassoio può essere eliminato dopo la prima apertura. Le istruzioni passo-passo descritte di seguito per l'inalatore di Ellipta da 30 dosi valgono anche per l'inalatore di Ellipta da 14 dosi.

**ISTRUZIONI PER L'USO**

**1. Leggere di seguito prima di iniziare** Se il coperchio inalatore viene aperto e chiuso senza che venga inalato il medicinale, la dose sarà perduta. La dose mancata sarà tenuta saldamente dentro l'inalatore, ma non sarà più disponibile per essere inalata. Non è possibile assumere accidentalmente il medicinale o una doppia dose in un'unica inalazione.




**CONTADOSI**

Mostra quante dosi di medicinale sono rimaste nell'inalatore.

**Prima che l'inalatore venga usato esso mostra esattamente 30 dosi.**

Ogni volta che il coperchio viene aperto, il contadosi opera il conto alla rovescia per 1.

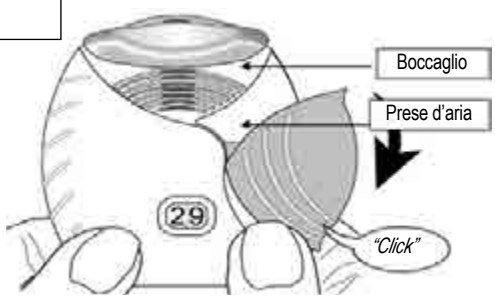
**Quando rimangono meno di 10 dosi la metà del contatore diventa rossa. Dopo l'uso dell'ultima dose la metà del contadosi rimane rossa e viene mostrato il numero 0.**

Ora l'inalatore è vuoto. Se viene aperto il coperchio il contatore diventa da mezzo rosso a tutto rosso.

**2. Come preparare una dose**

- Aprire il coperchio quando si è pronti a prendere una dose.
- Non agitare l'inalatore.
- Far scorrere il coperchio verso il basso finché non si sente un **'click'**.
- Il medicinale è ora pronto per essere inalato. Il contadosi conta alla rovescia di 1 per conferma.

Se il contadosi non conta alla rovescia quando si sente il **'click'**, l'inalatore non rilascerà il medicinale. Riportarlo al farmacista per un consiglio.



**3. Come inalare il medicinale**

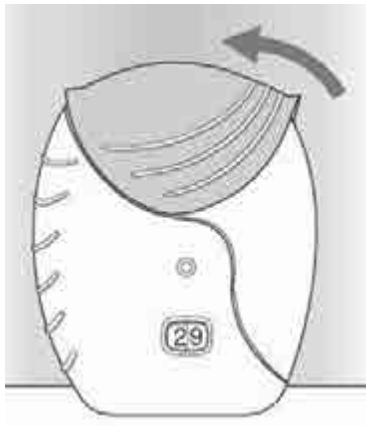
- Tenere l'inalatore lontano dalla bocca ed espirare fino a che possibile. Non espirare nell'inalatore.
- Mettere il boccaglio tra le labbra e chiudere le labbra fermamente intorno ad esso. Non ostruire le prese d'aria con le dita.
- Inspirare a lungo, in modo costante, e profondamente.
- Trattenere questo respiro il più a lungo possibile (almeno 3-4 secondi).
- Rimuovere l'inalatore dalla bocca.
- Espirare lentamente e delicatamente.
- Potrebbe non essere possibile avvertire alcun gusto del medicinale né avvertirne la consistenza, anche quando si utilizza correttamente l'inalatore.

Le labbra si adattano alla forma sagomata del boccaglio per l'inalazione.

Non ostruire le prese d'aria con le dita.

**4. Chiudere l'inalatore e risciacquare la bocca**

Se si desidera pulire il boccaglio, usare un **panno asciutto, prima** di chiudere il coperchio. Far scorrere il coperchio verso l'alto fino in fondo per coprire il boccaglio. Sciacquare la bocca con acqua dopo aver utilizzato l'inalatore. In questo modo sarà minore la probabilità di sviluppare effetti indesiderati quali dolore alla bocca o alla gola.




**4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** Peggioramento della malattia Fluticasone furoato/vilanterolo non devono essere usati per trattare i sintomi acuti dell'asma o di un evento acuto di riacutizzazione di BPCO, per le quali è richiesto un broncodilatatore a breve durata d'azione. L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per alleviare i sintomi indica un peggioramento del controllo ed i pazienti devono essere esaminati da un medico. I pazienti non devono interrompere la terapia con fluticasone furoato/vilanterolo per asma o BPCO senza controllo medico, in quanto dopo l'interruzione i sintomi possono ripresentarsi. Durante il trattamento con fluticasone furoato/vilanterolo possono verificarsi eventi avversi correlati all'asma e riacutizzazioni. I pazienti devono essere invitati a proseguire il trattamento ma a consultare un medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano dopo l'inizio del trattamento con REVINTY Ellipta. Broncospasmo paradosso Si può verificare broncospasmo paradosso con un immediato aumento del respiro affannoso dopo la somministrazione. Questo evento deve essere trattato immediatamente con un broncodilatatore a breve durata d'azione per via inalatoria. REVINTY Ellipta deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere valutato e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa. Effetti cardiovascolari Con l'uso di farmaci simpaticomimetici, compreso REVINTY Ellipta, possono essere rilevati effetti cardiovascolari, quali ad esempio aritmie cardiache, tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli. Pertanto fluticasone furoato/vilanterolo deve essere usato con cautela nei pazienti con gravi malattie cardiovascolari. Pazienti con compromissione epatica Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave, deve essere utilizzata la dose di 92/22 microgrammi ed i pazienti devono essere monitorati per reazioni avverse correlate ai corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 5.2). Effetti sistemici dei corticosteroidi Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide per via inalatoria, soprattutto a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. Questi effetti sono molto meno probabili a verificarsi che con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, diminuzione della densità minerale ossea, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, cataratta e glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali tra cui iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (soprattutto nei bambini). Fluticasone furoato/vilanterolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tubercolosi polmonare o in pazienti con infezioni croniche o non trattate. Iperglicemia Ci sono state segnalazioni di aumenti dei livelli di glucosio nel sangue in pazienti diabetici e questo deve essere preso in considerazione quando il medicinale viene prescritto a pazienti con una storia di diabete mellito. La polmonite nei pazienti con BPCO Un aumento dei casi di polmonite è stato osservato in pazienti con BPCO trattati con fluticasone furoato/vilanterolo. C'è stato anche un aumento dell'incidenza di polmoniti con conseguente ricovero in ospedale. In alcuni casi queste polmoniti sono state fatali (vedere paragrafo 4.8). I medici devono prestare attenzione al possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le caratteristiche cliniche di tali infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni della BPCO. Fattori di rischio per polmonite nei pazienti con BPCO trattati con fluticasone furoato/vilanterolo includono l'abitudine tabagica, i pazienti con storia di una precedente polmonite, i pazienti con un indice di massa corporea <25 kg/m$^2$ ed i pazienti con un $FEV_1$ (*Forced Expiratory Volume*, volume espiratorio forzato in 1 secondo) <50% del valore previsto. Questi fattori devono essere considerati quando il fluticasone furoato/vilanterolo viene prescritto e il trattamento deve essere rivalutato se si verifica polmonite. REVINTY Ellipta 184/22 microgrammi non è indicato per i pazienti con BPCO. Non vi è alcun vantaggio aggiuntivo della dose 184/22 microgrammi rispetto alla dose 92/22 microgrammi e vi è un potenziale aumento del rischio di reazioni avverse correlate ai corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 4.8). L'incidenza di polmonite nei pazienti con asma è stata comune al dosaggio più alto. L'incidenza di polmonite nei pazienti con asma che assumono fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi è stata numericamente più alta rispetto a quelli che ricevevano fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi o placebo (vedere paragrafo 4.8). Non sono stati identificati fattori di rischio. Eccipienti I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** Interazioni farmacologiche clinicamente significative, mediate dal fluticasone furoato/vilanterolo a dosi cliniche sono considerate improbabili a causa delle basse concentrazioni plasmatiche ottenute dopo la somministrazione per via inalatoria. Interazione con beta-bloccanti I farmaci bloccanti i recettori $beta_2$-adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto degli agonisti $beta_2$-adrenergici. L'uso concomitante di bloccanti $beta_2$-adrenergici sia selettivi che non selettivi deve essere evitato a meno che non vi siano motivi validi per il loro uso. Interazione con gli inibitori del CYP3A4 Fluticasone furoato e vilanterolo sono entrambi rapidamente eliminati grazie ad un esteso metabolismo di primo passaggio mediato dall'enzima epatico CYP3A4. È richiesta attenzione nella co-somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, ritonavir) in quanto vi è il potenziale per una maggiore esposizione sistemica sia a fluticasone furoato che a vilanterolo, e l'uso concomitante deve essere evitato. Uno studio a dosi ripetute atto a valutare l'interazione farmacologica con CYP3A4 è stato condotto in soggetti sani con la combinazione fluticasone furoato/vilanterolo (184/22 microgrammi) ed il ketoconazolo (400 mg), forte inibitore del CYP3A4. La co-somministrazione aumenta l'$AUC_{(0-24)}$ e la $C_{max}$ del fluticasone furoato in media del 36% e 33%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione al fluticasone furoato è stato associato ad una riduzione del 27% nella media ponderata (0-24 h) di cortisolo sierico. La co-somministrazione aumenta significativamente l'$AUC_{(0-\tau)}$ di vilanterolo e la $C_{max}$ in media del 65% e 22%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione al vilanterolo non è stato associato ad un aumento degli effetti sistemici riferibili ai $beta_2$-agonisti sulla frequenza cardiaca, sulla potassiemia o sull'intervallo QTcF. Interazione con gli inibitori della P-glicoproteina Fluticasone furoato e vilanterolo sono entrambi substrati della glicoproteina-P (P-gp). Uno studio di farmacologia clinica in soggetti sani con vilanterolo somministrato contemporaneamente a verapamil, potente inibitore della P-gp e moderato inibitore del CYP3A4, non ha mostrato alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di vilanterolo. Non sono stati condotti studi di farmacologia clinica con uno specifico inibitore della P-gp e fluticasone furoato. Medicinali simpaticomimetici La somministrazione concomitante di altri medicinali simpaticomimetici (da soli o come parte di terapia di associazione) può potenziare le reazioni avverse di fluticasone furoato/vilanterolo. REVINTY Ellipta non deve essere usato in combinazione con altri $beta_2$-agonisti adrenergici a lunga durata d'azione o medicinali contenenti $beta_2$-agonisti adrenergici a lunga azione. Popolazione pediatrica Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** Gravidanza Studi negli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva ad esposizioni che non sono clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3). Non vi sono o sono limitati i dati riguardanti l'uso di fluticasone furoato e vilanterolo trifenatato nelle donne in gravidanza. La somministrazione di fluticasone furoato/vilanterolo nelle donne in gravidanza deve essere contemplata solo se il beneficio atteso per la madre è maggiore di qualsiasi possibile rischio per il feto. Allattamento Non ci sono informazioni sufficienti sulla escrezione nel latte umano del fluticasone furoato o vilanterolo trifenatato e/o loro metaboliti. Tuttavia, altri corticosteroidi e $beta_2$-agonisti vengono rilevati nel latte umano (vedere paragrafo 5.3). Non si può escludere un rischio per i neonati/lattanti allattati al seno. Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con fluticasone furoato/vilanterolo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. Fertilità Non ci sono dati sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcun effetto di fluticasone furoato/vilanterolo trifenatato sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Sia fluticasone furoato che vilanterolo non alterano o alterano in modo

trascurabile la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Riassunto del profilo di sicurezza Per determinare la frequenza delle reazioni avverse associate a fluticasone furoato/vilanterolo sono stati utilizzati i dati tratti da studi clinici di grandi dimensioni su asma e BPCO. Nel programma di sviluppo clinico dell'asma sono stati inclusi in totale 7.034 pazienti in un sistema integrato di valutazione di reazioni avverse. Nel programma di sviluppo clinico della BPCO un totale di 6.237 soggetti è stato incluso nella valutazione integrata delle reazioni avverse. Le reazioni avverse più comunemente segnalate con fluticasone furoato e vilanterolo sono state cefalea e nasofaringite. Con l'eccezione della polmonite e delle fratture, il profilo di sicurezza è risultato simile nei pazienti con asma e BPCO. Durante gli studi clinici, la polmonite e le fratture sono state più frequentemente osservate come effetto indesiderato comune nei pazienti con BPCO. Tabella delle reazioni avverse Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza. Per la classificazione delle frequenze è stata utilizzata la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 a <1/10); non comune (≥1/1.000 a <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

| Classificazione per sistemi e organi | Reazione(i) avversa(e) | Frequenza |
|---|---|---|
| Infezioni ed infestazioni | Polmonite* - Infezioni delle via aeree superiori - Bronchite - Influenza - Candidiasi della bocca e della gola | Comune |
| Disturbi del sistema immunitario | Reazioni di ipersensibilità che includono anafilassi, angioedema, eruzione cutanea e orticaria | Rara |
| Patologie del sistema nervoso | Emicrania | Molto comune |
| Patologie cardiache | Extrasistole | Non comune |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Nasofaringite | Molto comune |
| | Dolore orofaringeo - Sinusite - Faringite - Rinite - Tosse - Disfonia | Comune |
| Patologie gastrointestinali | Dolore addominale | Comune |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Artralgia - Mal di schiena - Fratture ** | Comune |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Piressia | Comune |
| **; ** Vedere di seguito "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"* | | |

Descrizione delle reazioni avverse selezionate *Polmonite* In un'analisi integrata dei due studi replicati della durata di 1 anno nella BPCO con una riacutizzazione nel corso dell'anno precedente (n=3.255), il numero di eventi di polmonite per 1.000 pazienti/anno era 97,9 con fluticasone furoato/vilanterolo (FF/VI) 184/22, 85,7 in FF/VI 92/22 e 42,3 nel gruppo VI 22. Per una grave polmonite il corrispondente numero di eventi per 1.000 pazienti/anno era 33,6, 35,5 e 7,6 rispettivamente, mentre per grave polmonite i corrispondenti eventi per 1.000 pazienti/anno sono stati 35,1 per FF/VI 184/22, 42,9 con FF/VI 92/22, 12,1 con VI 22. Infine, i casi di polmonite fatale aggiustati per l'esposizione erano 8,8 per FF/VI 184/22 contro il 1,5 per FF/VI 92/22 e 0 per VI 22. In un'analisi integrata di 11 studi condotti sull'asma (7.034 pazienti), l'incidenza di polmonite per 1.000 pazienti/anno è stata di 18,4 per FF/VI 184/22 *versus* 9,6 per FF/VI 92/22 e 8,0 nel gruppo placebo. *Fratture* In due studi replicati di 12 mesi su un totale di 3.255 pazienti con BPCO l'incidenza di fratture ossee complessiva è stata bassa in tutti i gruppi di trattamento, con una maggiore incidenza in tutti i gruppi REVINTY Ellipta (2%) rispetto al gruppo vilanterolo 22 microgrammi (<1%). Nonostante ci fossero più fratture nei gruppi REVINTY Ellipta rispetto al gruppo vilanterolo 22 microgrammi, le fratture tipicamente associate con l'impiego di corticosteroidi (ad esempio, la compressione spinale/fratture vertebrali toraco-lombari, fratture dell'anca e dell'acetabolo) si sono verificate in <1% dei bracci di trattamento REVINTY Ellipta e vilanterolo. In un'analisi integrata di 11 studi condotti sull'asma (7.034 pazienti), l'incidenza di fratture è stata <1%, e di solito associata a trauma. Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. **4.9 Sovradosaggio** Segni e sintomi Un sovradosaggio di fluticasone furoato/vilanterolo può produrre segni e sintomi dovuti alle azioni del singolo componente, inclusi quelli osservati con il superamento del dosaggio di altri beta$_2$-agonisti in modo coerente con gli effetti di classe noti dei corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4). Trattamento Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio da fluticasone furoato/vilanterolo. In caso di sovradosaggio, se necessario, il paziente deve essere sottoposto ad un adeguato monitoraggio. Il beta-blocco cardioselettivo deve essere considerato solo per gli effetti da grave sovradosaggio di vilanterolo che sono clinicamente rilevanti e che non rispondono alle consuete misure di sostegno dei parametri vitali. I medicinali beta-bloccanti cardioselettivi devono essere usati con cautela nei pazienti con una storia di broncospasmo. Ulteriori trattamenti devono essere secondo indicazione clinica o secondo raccomandazione del centro nazionale antiveleni, ove disponibile. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, Adrenergici e altri farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, codice ATC: R03AK10. Meccanismo d'azione Fluticasone furoato e vilanterolo rappresentano due classi di farmaci (un corticosteroide sintetico e un agonista selettivo del recettore beta$_2$ a lunga durata d'azione). Effetti farmacodinamici *Fluticasone furoato* Fluticasone furoato è un corticosteroide sintetico trifluorurato con potente attività anti-infiammatoria. L'esatto meccanismo attraverso il quale il fluticasone furoato agisce sui sintomi di asma e BPCO non è noto. I corticosteroidi hanno dimostrato di avere una vasta gamma di azioni su diversi tipi di cellule (ad esempio, eosinofili, linfociti, macrofagi) e mediatori (es. citochine e chemochine coinvolte nel processo dell'infiammazione). *Vilanterolo trifenatato* Il vilanterolo trifenatato è un agonista beta$_2$-adrenergico selettivo a lunga durata d'azione (LABA). Gli effetti farmacologici di farmaci agonisti beta$_2$-adrenergici, compreso vilanterolo trifenatato, sono almeno in parte attribuibili alla stimolazione della adenilato ciclasi intracellulare, l'enzima che catalizza la conversione di adenosina trifosfato (ATP) a ciclico-3', 5'-adenosina monofosfato (AMP ciclico). L'aumento dei livelli di AMP ciclico causa il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale e l'inibizione del rilascio dalle cellule, specialmente mastociti, di mediatori dell'ipersensibilità immediata. Si verificano interazioni molecolari tra corticosteroidi e LABA, in base alle quali gli steroidi attivano il gene del recettore beta$_2$, aumentano il numero dei recettori e la sensitività e i LABA avviano il recettore glucocorticoide per l'attivazione steroide-dipendente così da aumentare la traslocazione nucleare delle cellule. Queste interazioni sinergiche si riflettono in un aumento dell'attività anti-infiammatoria, che è stato dimostrato *in vitro* e *in vivo* in un range di cellule infiammatorie pertinenti alla fisiopatologia sia dell'asma che della BPCO. Studi bioptici sulle vie aree condotti con fluticasone furoato e vilanterolo hanno anche dimostrato la sinergia tra corticosteroidi e LABA che si verifica a dosi cliniche dei farmaci nei pazienti con BPCO. Efficacia e sicurezza clinica *Asma* Tre studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco (HZA106827, HZA106829 e HZA106837) di durata differente hanno valutato la sicurezza e l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente. Tutti i soggetti usavano un ICS (corticosteroide per via inalatoria) con o senza LABA per almeno 12 settimane prima della visita 1. In HZA106837 tutti i pazienti avevano almeno una riacutizzazione che ha richiesto un trattamento con corticosteroidi per via orale nel corso dell'anno precedente alla visita 1. HZA106827 era uno studio della durata di 12 settimane che ha valutato l'efficacia di fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n = 201] e FF 92 microgrammi [n=205] rispetto al placebo [n = 203], tutti somministrati una volta al giorno. HZA106829 è stato uno studio di 24 settimane di durata e ha valutato l'efficacia di fluticasone furoato 184/22 microgrammi [n = 197] e FF 184 microgrammi [n = 194], entrambi somministrati una volta al giorno rispetto a FP 500 microgrammi due volte al giorno [n = 195]. Negli studi HZA106827/HZA106829 gli endpoint di efficacia co-primari alla visita erano il cambiamento rispetto al basale del $FEV_1$ (pre-broncodilatatore e pre-dose) al termine del periodo di trattamento in tutti i soggetti, e la media ponderata del $FEV_1$ seriale, nell'arco delle 0-24 ore post-dose, calcolati in un sottogruppo di soggetti al termine del periodo di trattamento. Un endpoint secondario potenziato per entrambi gli studi era la variazione percentuale rispetto al basale dei giorni liberi da terapia rescue durante il trattamento. I risultati degli endpoint primari e degli endpoint secondari chiave in questi studi sono descritti nella Tabella 1.

**TABELLA 1. Risultati degli endpoint primari e degli endpoint secondari chiave negli studi HZA106827 e HZA106829**

| Studio No. | HZA106829 | | HZA106827 | |
|---|---|---|---|---|
| Dose di trattamento di FF / VI * (microgrammi) | FF/VI 184/22 una volta al giorno *vs* FF184 una volta al giorno | FF/VI 184/22 una volta al giorno *vs* FP 500 due volte al giorno | FF/VI 92/22 una volta al giorno *vs* FF 92 una volta al giorno | FF/VI 92/22 una volta al giorno *vs* placebo una volta al giorno |
| **Variazione rispetto al basale del $FEV_1$ (pre-broncodilatatore e pre-dose) in base all'ultima osservazione condotta** | | | | |
| Differenza tra i trattamenti<br>Valore di P<br>(95% IC) | 193 mL<br>p<0,001<br>(108, 277) | 210 mL<br>p<0.001<br>(127, 294) | 36 mL<br>p=0,405<br>(-48, 120) | 172 mL<br>p<0,001<br>(87, 258) |
| **Media ponderata del $FEV_1$ seriale nelle 0-24 ore dalla somministrazione** | | | | |
| Differenza tra i trattamenti<br>Valore di P<br>(95% IC) | 136 mL<br>p=0,048<br>(1, 270) | 206 mL<br>p=0,003<br>(73, 339) | 116 mL<br>p=0,06<br>(-5, 236) | 302 mL<br>p<0,001<br>(178, 426) |
| **Variazione rispetto al basale nella percentuale dei giorni liberi da terapia rescue** | | | | |
| Differenza tra i trattamenti<br>Valore di P<br>(95% IC) | 11,7%<br>p<0,001<br>(4,9, 18.4) | 6,3%<br>p=0,067<br>(-0,4, 13,1) | 10,6%<br>p<0,001<br>(4,3, 16.8) | 19,3%<br>p<0,001<br>(13,0, 25,6) |
| **Variazione rispetto al basale nella percentuale dei giorni senza sintomi** | | | | |
| Differenza tra i trattamenti<br>Valore di P<br>(95% IC) | 8,4%<br>p=0,010<br>(2,0, 14,8) | 4,9%<br>p=0,137<br>(-1,6, 11,3) | 12,1%<br>p<0,001<br>(6,2, 18,1) | 18,0%<br>p<0,001<br>(12,0, 23,9) |
| **Variazione rispetto al basale del picco di flusso espiratorio antimeridiano** | | | | |
| Differenza tra i trattamenti<br>Valore di P<br>(95% IC) | 33,5 L/min<br>p<0,001<br>(22,3, 41,7) | 32,9 L/min<br>p<0,001<br>(24,8, 41,1) | 14,6 L/min<br>p<0,001<br>(7,9, 21,3) | 33,3 L/min<br>p<0,001<br>(26,5, 40,0) |
| **Variazione rispetto al basale del picco di flusso espiratorio pomeridiano** | | | | |
| Differenza tra i trattamenti<br>Valore di P<br>(95% IC) | 30,7 L /min<br>p<0,001<br>(22,5, 38,9) | 26,2 L /min<br>p<0,001<br>(18,0, 34,3) | 12,3 L /min<br>p<0,001<br>(5,8, 18,8) | 28,2 L/min<br>p<0,001<br>(21,7, 34,8) |
| **FF/VI = fluticasone furoato/vilanterolo* | | | | |

Lo studio HZA106837 ha avuto una durata di trattamento variabile (da un minimo di 24 settimane a un massimo di 76 settimane con la maggior parte dei pazienti trattati per almeno 52 settimane). Nello studio HZA106837 i pazienti sono stati randomizzati a ricevere o fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=1009] o FF 92 microgrammi [n=1010] entrambi somministrati una volta al giorno. Nello studio HZA106837 l'endpoint primario è stato il tempo alla prima riacutizzazione grave di asma. Una riacutizzazione severa d'asma era definita come peggioramento di asma che richiede l'uso di corticosteroidi sistemici per almeno 3 giorni o un ricovero ospedaliero o visita in una struttura di emergenza a causa di asma che richiedesse corticosteroidi sistemici. Come endpoint secondario è stata anche valutata la variazione media aggiustata rispetto al basale del $FEV_1$ predetto. Nello studio HZA106837 il rischio di sperimentare una riacutizzazione grave dell'asma nei pazienti che ricevono fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi è stato ridotto del 20% rispetto al FF 92 microgrammi in monosomministrazione (hazard ratio 0,795, p=0,036 IC 95% 0,642, 0,985). La frequenza di riacutizzazioni asmatiche gravi per paziente per anno è stata 0,19 nel gruppo FF 92 microgrammi (circa 1 ogni 5 anni) e di 0,14 nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi (circa 1 ogni 7 anni). Il rapporto tra il tasso di riacutizzazioni per fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi contro FF 92 microgrammi è stato di 0,755 (IC 95% 0,603, 0,945). Ciò rappresenta una riduzione del 25% del tasso di riacutizzazioni asmatiche gravi per i soggetti trattati con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi rispetto al FF 92 microgrammi (p=0,014). L'effetto broncodilatatore nelle 24 ore di fluticasone furoato/vilanterolo è stato mantenuto per tutto il periodo di trattamento di un anno con nessuna evidenza di perdita di efficacia (senza tachifilassi). Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha dimostrato un costante miglioramento nel $FEV_1$ (pre-broncodilatatore e pre-dose) da 83 mL a 95 mL alle settimane 12, 36 e 52 e ha dimostrato un costante miglioramento negli endpoint rispetto a FF 92 microgrammi (p<0,001 95% IC 52, 126 mL a endpoint). Il quarantaquattro per cento dei pazienti nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi era ben controllato (ACQ7≤0,75) alla fine del trattamento rispetto al 36% dei soggetti in FF 92 microgrammi (p<0,001 95% IC 1,23, 1,82). *Studi verso combinazioni di salmeterolo/fluticasone propionato (FP)* In uno studio di 24 settimane (HZA113091) in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi somministrato una volta al giorno alla sera che salmeterolo/FP 50/250 microgrammi somministrato due volte al giorno, hanno dimostrato miglioramenti della funzione polmonare rispetto al basale. Il trattamento, come media corretta, aumenta il $FEV_1$ (0-24 h come media pesata) rispetto al basale di 341 mL (fluticasone furoato/vilanterolo) e 377 mL (salmeterolo/FP) dimostrando un miglioramento complessivo nella funzione polmonare nelle 24 ore per entrambi i trattamenti. La differenza della media corretta di trattamento di 37 mL tra i due gruppi non era statisticamente significativa (p=0,162). Per quanto riguarda il $FEV_1$ (pre-broncodilatatore e pre-dose) i soggetti nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo hanno ottenuto una variazione media LS (media per minimi quadrati) rispetto al basale di 281 mL e i soggetti nel gruppo salmeterolo/FP una variazione di 300 mL; la differenza nella media corretta di 19 mL (95% CI: -0.073, 0.034) non era statisticamente significativa (p=0,485). Non sono stati condotti studi comparativi rispetto a salmeterolo/FP o rispetto ad altre combinazioni di ICS/LABA per confrontare in modo appropriato gli effetti sulle riacutizzazioni asmatiche. *Fluticasone furoato in monoterapia* Uno studio a 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo (FFA112059) ha valutato la sicurezza e l'efficacia di FF 92 microgrammi una volta al giorno [n=114] e FP 250 microgrammi due volte al giorno [n=114] contro placebo [n=115] in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente. Tutti i soggetti dovevano essere stati in trattamento con un dosaggio stabile di un ICS per almeno 4 settimane prima della visita 1 (visita di screening) e l'uso di LABA non era consentito entro 4 settimane dalla visita 1. L'endpoint primario di efficacia era la variazione rispetto al basale del $FEV_1$ predetto (pre-broncodilatatore e pre-dose) nella visita clinica al termine del periodo di trattamento. Variazione dal basale nella percentuale di giorni liberi da terapia al bisogno durante il periodo di trattamento di 24 settimane era un endpoint secondario potenziato. Dopo 24 settimane FF 92 e FP hanno aumentato il $FEV_1$ (pre-broncodilatatore e pre-dose) di 146 mL (95% IC 36, 257 mL, p=0,009) e 145 mL, (95% IC 33, 257 mL, p=0,011), rispettivamente, rispetto al placebo. FF e FP entrambi hanno aumentato la percentuale di giorni liberi da terapia al bisogno del 14,8% (95% IC 6,9, 22,7, p<0,001) e del 17,9% (95% IC 10,0, 25,7, p<0,001), rispettivamente, rispetto al placebo. *Studio di stimolazione con allergeni* L'effetto broncoprotettivo di fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi sulla risposta asmatica precoce e tardiva ad allergeni per via inalatoria è stato valutato in uno studio crossover (HZA113126), a quattro bracci, a dosi ripetute, controllato con placebo, in pazienti con asma lieve. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi, FF 92 microgrammi, vilanterolo 22 microgrammi o placebo una volta al giorno per 21 giorni, seguiti da uno stimolo con allergene 1 ora dopo la dose finale. L'allergene era rappresentato da acari della polvere, peli di gatto, o polline di betulla; la selezione si è basata su test di screening individuali. Le misurazioni di $FEV_1$ seriali sono state confrontate con il valore precedente alla stimolazione con l'allergene rilevato dopo l'inalazione di soluzione salina (al basale). Nel complesso, i maggiori effetti sulla risposta asmatica precoce sono stati osservati con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi rispetto a FF 92 microgrammi o vilanterolo 22

microgrammi in monoterapia. Sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi che FF 92 microgrammi hanno praticamente abolito la risposta asmatica tardiva rispetto al solo vilanterolo. Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi hanno fornito una protezione significativamente maggiore contro iper-reattività bronchiale indotta da allergene rispetto alle monoterapie con FF e vilanterolo come valutato al giorno 22 mediante stimolazione con metacolina. *Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva* Il programma di sviluppo clinico della BPCO includeva uno studio randomizzato e controllato a 12 settimane (HZC113107), due studi di 6 mesi (HZC112206, HZC112207) e due studi (HZC102970, HZC102871) di un anno randomizzati e controllati in pazienti con diagnosi clinica di BPCO. Questi studi comprendevano misure di funzionalità polmonare, dispnea e di riacutizzazioni moderate e gravi. *Studi a sei mesi* HZC112206 e HZC112207 erano studi a 24 settimane, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllati con placebo che hanno confrontato l'effetto della combinazione con vilanterolo e del FF in monoterapia e placebo. HZC112206 ha valutato l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo 46/22 microgrammi [n=206] e fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=206] rispetto a FF 92 microgrammi [n=206], vilanterolo 22 microgrammi [n=205] e placebo [n=207], tutti somministrati una volta al giorno. HZC112207 ha valutato l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=204] e fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi [n=205] rispetto a FF 92 microgrammi [n=204], FF 184 microgrammi [n=203] e vilanterolo 22 microgrammi [n=203] e placebo [n = 205], tutti somministrati una volta al giorno. Tutti i pazienti dovevano avere avuto una storia di fumatore di almeno 10 pack-years; un rapporto $FEV_1$/FVC post-salbutamolo minore o uguale a 0,70; un $FEV_1$ post-salbutamolo inferiore o uguale al 70% del predetto e allo screening un punteggio della dispnea secondo il Modified Medical Research Council (mMRC) ≥2 (scala 0-4). Allo screening, il $FEV_1$ medio pre-broncodilatatore era di 42,6% e il predetto di 43,6%, e la reversibilità media era di 15,9% e 12% negli studi HZC112206 e HZC112207, rispettivamente. Gli endpoints co-primari in entrambi gli studi erano la media ponderata del $FEV_1$ da zero a 4 ore post-dose al giorno 168 e la variazione rispetto al basale del $FEV_1$ pre-dose al giorno 169. In un'analisi integrata di entrambi gli studi, il fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha mostrato miglioramenti clinicamente significativi della funzionalità polmonare. Al giorno 169 fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi e vilanterolo hanno aumentato la media corretta del $FEV_1$ (pre-broncodilatatore e pre-dose) di 129 mL (95% IC: 91, 167 mL, p<0,001) e 83 mL (95% IC: 46, 121 mL, p<0.001) rispettivamente in confronto al placebo. Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha incrementato il $FEV_1$ pre-broncodilatatore e pre-dose di 46 ml rispetto al vilanterolo (95% IC: 8, 83 mL, p=0,017). Al giorno 168 fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi e vilanterolo hanno incrementato la media corretta del $FEV_1$ medio ponderato in un periodo di 0-4 ore di 193 mL (IC 95%: 156, 230 mL, p<0,001) e di 145 mL (95% IC: 108, 181 mL, p<0,001), rispettivamente, in confronto a placebo. Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha incrementato la media corretta del $FEV_1$ medio ponderato in un periodo di 0-4 ore di 148 mL rispetto a FF in monoterapia (95% IC: 112, 184 mL, p<0,001). *Studi a 12 mesi* Gli studi HZC102970 e HZC102871 erano della durata di 52 settimane, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, che hanno messo a confronto l'effetto di fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi, fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi, fluticasone furoato/vilanterolo 46/22 microgrammi con vilanterolo 22 microgrammi, tutti somministrati una volta al giorno, al tasso annuo di riacutizzazioni moderate/gravi in soggetti con BPCO, con una storia di fumatore di almeno 10 pack-years e un rapporto $FEV_1$/FVC post-salbutamolo inferiore o uguale a 0,70 ed un $FEV_1$ post-salbutamolo inferiore o uguale al 70% del predetto e una storia documentata ≥1 riacutizzazione di BPCO che ha richiesto antibiotici e/o corticosteroidi per via orale o ospedalizzazione nei 12 mesi precedenti alla visita 1. L'endpoint primario era il tasso annuale di riacutizzazioni moderate e gravi. Riacutizzazioni moderate/gravi sono state definite come peggioramento dei sintomi che richiede un trattamento con corticosteroidi orali e/o antibiotici o di ricovero in ospedale. Entrambi gli studi avevano 4 settimane di run-in durante il quale tutti i soggetti hanno ricevuto in aperto salmeterolo/FP 50/250 due volte al giorno per standardizzare la terapia farmacologica della BPCO e stabilizzare la malattia prima della randomizzazione al farmaco in studio in cieco per 52 settimane. Prima del run-in, i soggetti dovevano interrompere la terapia con i precedenti farmaci per la BPCO tranne broncodilatatori a breve durata d'azione. Durante il periodo di trattamento non era consentito l'uso concomitante di broncodilatatori a lunga durata d'azione per via inalatoria ($beta_2$-agonisti e anticolinergici), combinazione di ipratropio/salbutamolo, $beta_2$-agonisti per via orale, e preparazioni a base di teofillina. I corticosteroidi orali e gli antibiotici erano concessi per il trattamento acuto delle riacutizzazioni di BPCO, con specifiche linee guida per l'uso. I soggetti hanno utilizzato salbutamolo "al bisogno" in tutti gli studi per tutta la loro durata. I risultati di entrambi gli studi hanno mostrato che il trattamento con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi una volta al giorno ha come risultato un tasso annuo inferiore di riacutizzazioni moderate/gravi di BPCO rispetto a vilanterolo (Tabella 2).

**TABELLA 2. Analisi dei tassi di riacutizzazione dopo 12 mesi di trattamento**

| | HZC102970 | | HZC102871 | | HZC102970 e HZC102871 integrati | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Endpoint | Vilanterolo (n=409) | Fluticasone furoato/ vilanterolo 92/22 (n=403) | Vilanterolo (n=409) | Fluticasone furoato/ vilanterolo 92/22 (n=403) | Vilanterolo (n=818) | Fluticasone furoato/ vilanterolo 92/22 (n=806) |
| **Riacutizzazioni moderate e gravi** | | | | | | |
| Tasso annuale medio corretto | 1,14 | 0,90 | 1,05 | 0,70 | 1,11 | 0,81 |
| Rapporto vs VI<br>95% IC<br>Valore di p<br>% di riduzione<br>(95% IC) | | 0,79<br>(0,64, 0,97)<br>0,024<br>21<br>(3,36) | | 0,66<br>(0,54, 0,81)<br><0,001<br>34<br>(19,46) | | 0,73<br>(0,63, 0,84)<br><0,001<br>27<br>(16,37) |
| Differenza assoluta in numero per anno vs VI (95% IC) | | 0,24<br>(0,03, 0,41) | | 0,36<br>(0,20, 0,48) | | 0,30<br>(0,18, 0,41) |
| Tempo alla prima riacutizzazione:<br>Hazard ratio (95% IC)<br>% Riduzione del rischio %<br>Valore di p | | 0,80<br>(0,66, 0,99)<br>20<br>0,036 | | 0,72<br>(0,59, 0,89)<br>28<br>0,002 | | 0,76<br>(0,66, 0,88)<br>24<br>p<0,001 |

In una analisi integrata degli studi HZC102970 e HZC102871 alla settimana 52, è stato osservato nel confronto tra il fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi *versus* vilanterolo 22 microgrammi un miglioramento nella media corretta del $FEV_1$ (pre-broncodilatatore e pre-dose) (42 mL 95% IC: 0,019, 0,064, p<0,001). L'effetto broncodilatatore nelle 24 ore di fluticasone furoato/vilanterolo è stato mantenuto dalla prima somministrazione per tutto il periodo di trattamento di un anno con nessuna evidenza di perdita di efficacia (senza tachifilassi). Complessivamente, in entrambi gli studi combinati 2.009 pazienti (62%) avevano storia/fattori di rischio cardiovascolare allo screening. L'incidenza di storia/fattori di rischio cardiovascolare è risultata simile tra i gruppi di trattamento con pazienti che soffrivano più comunemente di ipertensione (46%), seguita da ipercolesterolemia (29%) e diabete mellito (12%). Effetti simili nella riduzione delle riacutizzazioni moderate e gravi sono stati osservati in questo sottogruppo rispetto alla popolazione generale. Nei pazienti con una storia/fattori di rischio cardiovascolare, il fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha determinato un tasso significativamente inferiore di riacutizzazioni di BPCO moderate/gravi rispetto a vilanterolo (media corretta dei tassi annui di 0,83 e 1,18, rispettivamente, riduzione del 30% (IC 95%: 16,42%, p<0,001). Miglioramenti sono stati osservati anche in questo sottogruppo alla settimana 52 quando si confronta il fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi *vs* vilanterolo 22 microgrammi nella media corretta del $FEV_1$ (pre-broncodilatatore e pre-dose) (44 mL 95% IC: 15,73 mL, p=0,003). *Studi verso le combinazioni salmeterolo/fluticasone propionato (FP)* In uno studio di 12 settimane (HZC113107) nei pazienti con BPCO sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi una volta al giorno al mattino che salmeterolo/FP 50/500 microgrammi due volte al giorno, hanno dimostrato miglioramenti rispetto al basale nella funzione polmonare. Gli incrementi medi corretti del trattamento rispetto al basale nel $FEV_1$ come media ponderata nelle 0-24 h di 130 mL (fluticasone furoato/vilanterolo) e 108 mL (salmeterolo/FP) hanno dimostrato un miglioramento complessivo della funzione polmonare nelle 24 ore per entrambi i trattamenti. La differenza media corretta del trattamento di 22 mL (95% IC: -18, 63mL) tra i due gruppi non era statisticamente significativa (p=0,282). La variazione media corretta rispetto al basale nel $FEV_1$ al giorno 85 era 111 mL nel gruppo fluticasone furoato / vilanterolo e 88 mL nel gruppo salmeterolo/FP; la differenza di 23 mL tra i gruppi di trattamento (95% IC: -20, 66) non era clinicamente significativa o statisticamente significativa (p=0,294). Non è stato condotto alcuno studio comparativo rispetto a salmeterolo/FP rispetto altri broncodilatatori di uso consolidato e allo scopo di confrontarne gli effetti sulle riacutizzazioni della BPCO. Popolazione pediatrica L'Agenzia

Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con REVINTY Ellipta in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con REVINTY Ellipta in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nell'asma (Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Assorbimento La biodisponibilità assoluta di fluticasone furoato e vilanterolo quando somministrati per inalazione come fluticasone furoato/vilanterolo era in media del 15,2% e 27,3%, rispettivamente. La biodisponibilità orale sia di fluticasone furoato che vilanterolo era bassa, in media 1,26% e <2%, rispettivamente. Data questa bassa biodisponibilità orale, l'esposizione sistemica di fluticasone furoato e vilanterolo dopo somministrazione per via inalatoria è principalmente dovuta all'assorbimento della parte inalata della dose erogata al polmone. Distribuzione In seguito a somministrazione per via endovenosa, sia fluticasone furoato che vilanterolo sono ampiamente distribuiti con volumi medi di distribuzione allo steady state di 661 L e 165 L, rispettivamente. Sia il fluticasone furoato che vilanterolo hanno uno scarso legame con i globuli rossi. *In vitro*, il legame alle proteine plasmatiche nel plasma umano di fluticasone furoato e vilanterolo era alto, in media > 99,6% e 93,9%, rispettivamente. Non vi era alcuna diminuzione della forza del legame con le proteine plasmatiche *in vitro* nei soggetti con compromissione renale o epatica. Fluticasone furoato e vilanterolo sono substrati della glicoproteina-P (P-gp), tuttavia è improbabile che la somministrazione concomitante di fluticasone furoato/vilanterolo con inibitori della P-gp alteri l'esposizione sistemica a fluticasone furoato o vilanterolo dal momento che entrambe le molecole sono ben assorbite. Biotrasformazione Sulla base di dati *in vitro*, le principali vie metaboliche di fluticasone furoato e vilanterolo nell'uomo sono principalmente mediate dal CYP3A4. Fluticasone furoato è metabolizzato principalmente tramite idrolisi del gruppo S-fluorometil carbotioato a metaboliti con l'attività di corticosteroidi significativamente ridotta. Vilanterolo è metabolizzato principalmente mediante O - dealchilazione a una serie di metaboliti con significativa riduzione delle attività $\beta_1$- e $\beta_2$-agonista Eliminazione In seguito a somministrazione orale, fluticasone furoato viene eliminato nell'uomo principalmente per via metabolica con metaboliti che vengono escreti quasi esclusivamente con le feci, con <1% della dose radioattiva recuperata che viene eliminata con le urine. In seguito a somministrazione orale, vilanterolo viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo seguito da escrezione dei metaboliti nelle urine e nelle feci di circa il 70% e il 30% della dose radioattiva, rispettivamente, in uno studio condotto con radiomarcatore umano per via orale. L'emivita apparente plasmatica di eliminazione di vilanterolo dopo singola somministrazione per via inalatoria di fluticasone furoato/vilanterolo era, in media, 2,5 ore. L'emivita effettiva di accumulo di vilanterolo, come determinata dalla somministrazione per inalazione di dosi ripetute di vilanterolo da 25 microgrammi, è di 16,0 ore nei soggetti con asma e 21,3 ore nei soggetti con BPCO. Popolazione pediatrica Negli adolescenti (età maggiore o uguale a 12 anni), non ci sono modifiche della dose raccomandata. La farmacocinetica del fluticasone furoato/vilanterolo nei pazienti con meno di 12 anni di età non è stata studiata. Non sono ancora state stabilite la sicurezza e l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo nei bambini di età inferiore ai 12 anni. Popolazioni speciali *Pazienti anziani (>65 anni)* Gli effetti dell'età sulla farmacocinetica del fluticasone furoato e vilanterolo sono stati determinati in studi di fase III in pazienti con BPCO ed asma. Non c'è stata evidenza che l'età (12-84) abbia influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato e vilanterolo nei soggetti con asma. Non c'è stata evidenza che l'età abbia influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato in soggetti con BPCO, mentre vi è stato un aumento (37%) dell'$AUC_{(0-24)}$ di vilanterolo sopra il range di età osservata di 41-84 anni. Per un soggetto anziano (84 anni di età) con basso peso corporeo (35 kg) l'$AUC_{(0-24)}$ del vilanterolo è prevista essere del 35% superiore alla stima di popolazione (soggetti con BPCO di 60 anni di età e peso corporeo di 70 kg), mentre la $C_{max}$ è rimasta invariata. Queste differenze non sono reputate essere di rilevanza clinica. Nei soggetti con asma e soggetti con BPCO non ci sono le modifiche della dose raccomandata. *Compromissione renale* Uno studio di farmacologia clinica di fluticasone furoato/vilanterolo ha mostrato che una grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 mL/min) non ha comportato una maggiore esposizione al fluticasone furoato o vilanterolo o più marcati effetti sistemici dei corticosteroidi o dei $beta_2$-agonisti rispetto ai soggetti sani. Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale. Non sono stati studiati gli effetti della emodialisi. *Compromissione epatica* A seguito di una dose ripetuta di fluticasone furoato/vilanterolo per 7 giorni, c'è stato un aumento della esposizione sistemica a fluticasone furoato (fino a tre volte misurata come $AUC_{(0-24)}$) in soggetti con compromissione epatica (Child-Pugh A, B o C) rispetto ai soggetti sani. L'incremento della esposizione sistemica al fluticasone furoato nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B; fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi) è stato associato con una riduzione media del 34% del cortisolo sierico rispetto ai soggetti sani. L'esposizione sistemica alla dose normalizzata di fluticasone furoato è risultata simile in soggetti con compromissione epatica moderata e grave (Child-Pugh B o C). A seguito di dosi ripetute di fluticasone furoato/vilanterolo per 7 giorni, non c'è stato un significativo aumento dell'esposizione sistemica al vilanterolo ($C_{max}$ e AUC) nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o grave (Child-Pugh A, B o C). Non ci sono stati effetti clinicamente rilevanti della combinazione fluticasone furoato/vilanterolo sugli effetti sistemici beta-adrenergici (frequenza cardiaca o di potassio sierico) in soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (vilanterolo, 22 microgrammi) o con compromissione epatica grave (vilanterolo, 12,5 microgrammi) rispetto ai soggetti sani. *Altre popolazioni speciali* Nei soggetti con asma, le stime della $AUC_{(0-24)}$ di fluticasone furoato in soggetti provenienti dall'Asia Orientale, dal Giappone e dal Sud-Est asiatico (12-13% dei soggetti) sono state in media più alte dal 33% al 53% in più rispetto ad altri gruppi razziali. Tuttavia, non vi era alcuna evidenza che l'esposizione sistemica superiore in questa popolazione possa essere associata ad un maggiore effetto di escrezione del cortisolo urinario nelle 24 ore. In media, la $C_{max}$ del vilanterolo è prevista essere del 220-287% superiore e l'$AUC_{(0-24)}$ paragonabile per i soggetti provenienti da un patrimonio genetico asiatico rispetto ai soggetti provenienti da altri gruppi razziali. Tuttavia, non vi era alcuna prova che questa $C_{max}$ superiore del vilanterolo abbia provocato effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca. Nei soggetti con BPCO l'$AUC_{(0-24)}$ stimata di fluticasone furoato nei soggetti provenienti dall'Asia Orientale, dal Giappone e dal Sud-Est asiatico (13-14% dei soggetti) è stata, in media, dal 23% al 30% più alta rispetto ai soggetti caucasici. Tuttavia, non vi era alcuna evidenza che l'esposizione sistemica superiore in questa popolazione possa essere associata ad un maggiore effetto di escrezione del cortisolo urinario nelle 24 ore. Non vi è stato alcun effetto della razza sulle stime dei parametri di farmacocinetica di vilanterolo nei soggetti con BPCO. *Sesso, peso e Indice di massa corporea (BMI)* Non c'è stata evidenza che sesso, peso o BMI (*Body Mass Index,* indice di massa corporea) abbiano influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato in base a un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase III in 1.213 soggetti con asma (712 femmine) e 1.225 soggetti con BPCO (392 femmine). Non c'è stata evidenza che sesso, peso o BMI abbiano influenzato la farmacocinetica di vilanterolo sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione in 856 soggetti con asma (500 femmine) e 1.091 soggetti con BPCO (340 femmine). Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario in base al sesso, peso o BMI. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Gli effetti farmacologici e tossicologici osservati con fluticasone furoato o vilanterolo negli studi non clinici sono stati quelli tipicamente associati ai glucocorticoidi o ai $beta_2$-agonisti. La somministrazione di fluticasone furoato in combinazione con vilanterolo non ha comportato alcuna nuova significativa tossicità. Genotossicità e cancerogenicità *Fluticasone furoato* Fluticasone furoato non era genotossico in una batteria di studi standard e non è risultato cancerogeno in studi di inalazione per tutta la vita in ratti o topi con esposizioni simili a quelle della massima dose raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. *Vilanterolo trifenatato* Negli studi di tossicità genetica, vilanterolo (come alfa-fenilcinnamato) e l'acido trifenilacetico non erano genotossici indicando che vilanterolo (come trifenatato) non rappresenta un rischio genotossico per l'uomo. Coerentemente con le evidenze di altri $beta_2$-agonisti, studi di inalazione per l'intera vita con vilanterolo trifenatato hanno causato effetti proliferativi nel ratto femmina e del tratto riproduttivo del topo e della ghiandola pituitaria nel ratto. Non vi è stato alcun aumento dell'incidenza di tumori in ratti o topi esposti alla dose da 2 a 30 volte superiore, rispettivamente, in confronto a quella massima raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. Tossicità riproduttiva *Fluticasone furoato* Gli effetti osservati dopo la somministrazione per inalazione di fluticasone furoato in combinazione con vilanterolo nei ratti sono stati simili a quelli osservati con il fluticasone furoato in monoterapia. Fluticasone furoato non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma ha indotto sviluppo ritardato nei ratti e ha causato l'aborto nei conigli a dosi tossiche per la madre. Non ci sono stati effetti sullo sviluppo in ratti esposti a dosi di circa 3 volte maggiori di quelli alla massima dose raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. *Vilanterolo trifenatato* Vilanterolo trifenatato non è risultato teratogeno nei ratti. Negli studi di inalazione nei conigli, vilanterolo trifenatato ha causato effetti simili a quelli osservati con altri $beta_2$-agonisti (palatoschisi, spalancamento delle palpebre, fusione sternale e flessione/malrotazione degli arti). Quando somministrato per via sottocutanea non ci sono stati effetti a esposizioni 84 volte maggiori della dose massima raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. Né fluticasone furoato né vilanterolo trifenatato hanno avuto effetti avversi sulla fertilità o sullo sviluppo pre-e post-natale nel ratto. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Lattosio monoidrato. Magnesio stearato. **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 2 anni. Validità durante l'utilizzo dopo apertura del vassoio: 6 settimane. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Se conservato in frigorifero si deve tenere l'inalatore a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità. Da usare entro 6 settimane dalla data di prima apertura del vassoio. Scrivere la data in cui l'inalatore deve essere eliminato sull'etichetta nell'apposito spazio. La data deve essere apposta non appena l'inalatore è stato estratto dal vassoio. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** L'inalatore è costituito da un corpo grigio chiaro, la copertura del boccaglio di colore giallo e un contatore di dosi, imballato in un vassoio di laminato che contiene un essiccante. Il contenitore è sigillato con un coperchio rimovibile. L'inalatore contiene due fogli di alluminio laminato con strisce da 14 o 30 dosi. L'inalatore è un componente multi - dispositivo composto di polipropilene, e polietilene ad alta densità, poliossimetilene, polibutilene tereftalato, acrilonitrile butadiene stirene, policarbonato e acciaio inossidabile. Confezioni da 14 o 30 dosi per inalazione. Confezione multipla con 3 inalatori x 30 dosi. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Per le istruzioni per l'uso, vedere paragrafo 4.2. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Glaxo Group Limited

- 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Regno Unito. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** EU/1/13/886/001; EU/1/13/886/002; EU/1/13/886/003. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Data della prima autorizzazione: 02 Maggio 2014 **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** Dicembre 2014.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

**Rimborsabile in Classe A - Prezzo al pubblico: € 49,51**

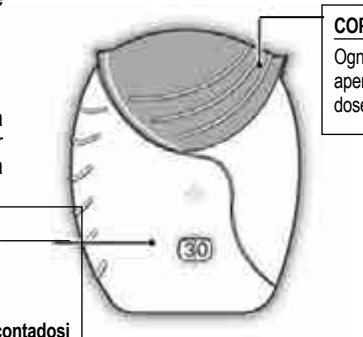
**Prezzo comprensivo delle riduzioni temporanee di cui alle determinazioni AIFA 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006**

# REVINTY Ellipta 184/22

fluticasone furoato e vilanterolo trifenatato

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse. **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** REVINTY Ellipta 184 microgrammi/22 microgrammi polvere per inalazione, pre-dosata. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni singola inalazione eroga una dose (dose che fuoriesce dal boccaglio) di 184 microgrammi di fluticasone furoato e 22 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato). Ciò corrisponde a una quantità pre-dosata di 200 microgrammi di fluticasone furoato e 25 microgrammi di vilanterolo (come trifenatato). Eccipiente(i) con effetti noti: Ogni dose erogata contiene circa 25 mg di lattosio (come monoidrato). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Polvere per inalazione, pre-dosata (Polvere per inalazione). Polvere bianca in un inalatore grigio chiaro con coperchio del boccaglio di colore giallo e un contadosi. **4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche** Asma REVINTY Ellipta è indicato per il trattamento regolare dell'asma negli adulti e negli adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni quando sia appropriato l'uso di un medicinale di combinazione (beta$_2$- agonista a lunga durata di azione e corticosteroide per via inalatoria): - Pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e beta$_2$ agonisti per inalazione a breve durata d'azione usati "al bisogno". **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Posologia *Asma Adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni* Una dose di REVINTY Ellipta da 184/22 microgrammi una volta al giorno. Generalmente i pazienti percepiscono un miglioramento della funzione polmonare entro 15 minuti dall'inalazione di REVINTY Ellipta. Tuttavia, il paziente deve essere informato che il regolare utilizzo giornaliero è necessario per mantenere il controllo dei sintomi dell'asma e che l'uso deve essere continuato anche quando il paziente è asintomatico. Se i sintomi si presentano nell'intervallo tra le dosi, per un sollievo immediato si deve assumere, per via inalatoria, un beta$_2$-agonista a breve durata d'azione. Per adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni che richiedano un dosaggio da basso a medio di un corticosteroide inalatorio in associazione ad un beta$_2$-agonista a lunga durata di azione si deve prendere in considerazione una dose iniziale di REVINTY Ellipta 92/22. Se i pazienti sono controllati in modo inadeguato con REVINTY Ellipta 92/22 microgrammi, la dose può essere aumentata a 184/22 microgrammi, che possono fornire un ulteriore miglioramento nel controllo dell'asma. I pazienti devono essere controllati regolarmente da un operatore sanitario in modo che il dosaggio di fluticasone furoato/vilanterolo che stanno ricevendo rimanga ottimale e venga modificato solo su indicazione medica. La dose deve essere titolata alla dose più bassa alla quale viene mantenuto un efficace controllo dei sintomi. Per adulti e adolescenti di età maggiore o uguale a 12 anni che richiedano una dose più alta di corticosteroide inalatorio in combinazione con un beta$_2$-agonista a lunga durata d'azione si deve prendere in considerazione il trattamento con REVINTY Ellipta 184/22 microgrammi. La dose massima raccomandata è REVINTY Ellipta 184/22 microgrammi una volta al giorno. I pazienti asmatici devono ricevere il dosaggio di REVINTY Ellipta che contiene il dosaggio appropriato di fluticasone furoato (FF) in base alla gravità della loro malattia. I medici devono essere consapevoli che, in pazienti con asma, FF 100 microgrammi una volta al giorno è all'incirca equivalente a fluticasone propionato (FP) 250 microgrammi due volte al giorno, mentre FF 200 microgrammi una volta al giorno è all'incirca equivalente a FP 500 microgrammi due volte al giorno. *Bambini di età inferiore ai 12 anni:* La sicurezza e l'efficacia di REVINTY Ellipta nei bambini al di sotto dei 12 anni di età non sono ancora state stabilite nell'indicazione asma. Non ci sono dati disponibili. Popolazioni speciali *Pazienti anziani (>65 anni)* In questa popolazione non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). *Compromissione renale* In questa popolazione non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). *Compromissione epatica* Studi condotti su soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e grave hanno mostrato un aumento dell'esposizione sistemica al fluticasone furoato (sia $C_{max}$ che AUC) (vedere paragrafo 5.2). Si deve usare cautela nel dosaggio dei pazienti con compromissione epatica che possono essere più a rischio di reazioni avverse sistemiche associate ai corticosteroidi. Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave la dose massima è pari a 92/22 microgrammi (vedere paragrafo 4.4). Modo di somministrazione REVINTY Ellipta è solo per uso inalatorio. Deve essere somministrato ogni giorno alla stessa ora. La decisione finale sulla somministrazione mattutina o serale deve essere a discrezione del medico. Se una dose viene dimenticata la dose successiva deve essere assunta alla solita ora del giorno dopo. Se conservato in frigorifero, l'inalatore dovrà essere lasciato a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso. Dopo l'inalazione, i pazienti devono sciacquare la bocca con acqua senza deglutire. Quando l'inalatore viene usato per la prima volta, non vi è alcuna necessità di controllare che funzioni correttamente, e di prepararlo per l'uso in modo particolare. Si devono seguire le istruzioni passo- passo. L'inalatore di Ellipta è confezionato in un vassoio contenente una bustina di essiccante, per ridurre l'umidità. Una volta aperta la confezione la bustina di essiccante deve essere eliminata. Il paziente deve essere avvertito di non aprire il vassoio fino a quando non è pronto per inalare la dose. Quando l'inalatore viene estratto dal suo vassoio, sarà nella posizione "chiuso". La data di "Eliminare entro" deve essere scritta sull'etichetta dell'inalatore nello spazio apposito. La data di "Eliminare entro" è 6 settimane dalla data di apertura del vassoio. Dopo questa data l'inalatore non deve più essere usato. Il vassoio va eliminato dopo la prima apertura. Le istruzioni passo-passo descritte di seguito per l'inalatore di Ellipta da 30 dosi valgono anche per l'inalatore di Ellipta da 14 dosi.




**COPERCHIO**

Ogni volta che viene aperto si prepara una dose di medicinale

**ISTRUZIONI PER L'USO**

**1. Leggere di seguito prima di iniziare**

Se il coperchio inalatore viene aperto e chiuso senza che venga inalato il medicinale, la dose sarà perduta. La dose mancata sarà tenuta saldamente dentro l'inalatore, ma non sarà più disponibile per essere inalata. Non è possibile assumere accidentalmente il medicinale o una doppia dose in un'unica inalazione.

**CONTADOSI**

Mostra quante dosi di medicinale sono rimaste nell'inalatore.

**Prima che l'inalatore venga usato esso mostra esattamente 30 dosi.**

Ogni volta che il coperchio viene aperto, il contadosi opera il conto alla rovescia per 1.

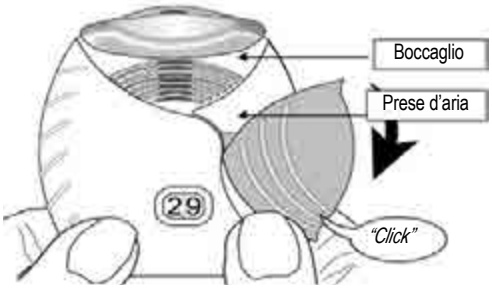
**Quando rimangono meno di 10 dosi la metà del contatore diventa rossa. Dopo l'uso dell'ultima dose la metà del contadosi rimane rossa e viene mostrato il numero 0.**

Ora l'inalatore è vuoto. Se viene aperto il coperchio il contatore diventa da mezzo rosso a tutto rosso.

**2. Come preparare una dose**

- Aprire il coperchio quando si è pronti a prendere una dose.
- Non agitare l'inalatore.
- Far scorrere il coperchio verso il basso finché non si sente un **'click'**.
- Il medicinale è ora pronto per essere inalato. Il contadosi conta alla rovescia di 1 per conferma.

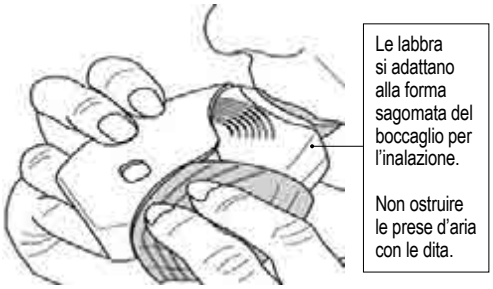
Se il contadosi non conta alla rovescia quando si sente il **'click'**, l'inalatore non rilascerà il medicinale.
Riportarlo al farmacista per un consiglio.



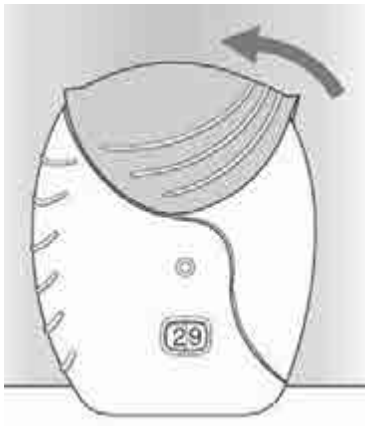

**3. Come inalare il medicinale**

- Tenere l'inalatore lontano dalla bocca ed espirare fino a che possibile. Non espirare nell'inalatore.
- Mettere il boccaglio tra le labbra e chiudere le labbra fermamente intorno ad esso. Non ostruire le prese d'aria con le dita.
- Inspirare a lungo, in modo costante, e profondamente.
- Trattenere questo respiro il più a lungo possibile (almeno 3-4 secondi).
- Rimuovere l'inalatore dalla bocca.
- Espirare lentamente e delicatamente.

Le labbra si adattano alla forma sagomata del boccaglio per l'inalazione. Non ostruire le prese d'aria con le dita. Potrebbe non essere possibile avvertire alcun gusto del medicinale né avvertirne la consistenza, anche quando si utilizza correttamente l'inalatore.




**4. Chiudere l'inalatore e risciacquare la bocca** Se si desidera pulire il boccaglio, usare un **panno asciutto, prima** di chiudere il coperchio. Far scorrere il coperchio verso l'alto fino in fondo per coprire il boccaglio. Sciacquare la bocca con acqua dopo aver utilizzato l'inalatore. In questo modo sarà minore la probabilità di sviluppare effetti indesiderati quali dolore alla bocca o alla gola.




**4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** Peggioramento della malattia Fluticasone furoato/vilanterolo non devono essere usati per trattare i sintomi acuti dell'asma o di un evento acuto di riacutizzazione di BPCO, per le quali è richiesto un broncodilatatore a breve durata d'azione. L'aumento dell'uso di broncodilatatori a breve durata d'azione per alleviare i sintomi indica un peggioramento del controllo ed i pazienti devono essere esaminati da un medico. I pazienti non devono interrompere la terapia con fluticasone furoato/vilanterolo per asma senza controllo medico, in quanto dopo l'interruzione i sintomi possono ripresentarsi. Durante il trattamento con fluticasone furoato/vilanterolo possono verificarsi eventi avversi correlati all'asma e riacutizzazioni. I pazienti devono essere invitati a proseguire il trattamento ma a consultare un medico se i sintomi dell'asma rimangono non controllati o peggiorano dopo l'inizio del trattamento con REVINTY Ellipta. Broncospasmo paradosso Si può verificare broncospasmo paradosso con un immediato aumento del respiro affannoso dopo la somministrazione. Questo evento deve essere trattato immediatamente con un broncodilatatore a breve durata d'azione per via inalatoria. REVINTY Ellipta deve essere interrotto immediatamente, il paziente deve essere valutato e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa. Effetti cardiovascolari Con l'uso di farmaci simpaticomimetici compreso REVINTY Ellipta possono essere rilevati effetti cardiovascolari, quali aritmie cardiache ad esempio tachicardia sopraventricolare ed extrasistoli. Pertanto fluticasone furoato/vilanterolo deve essere usato con cautela nei pazienti con gravi malattie cardiovascolari. Pazienti con compromissione epatica Per i pazienti con compromissione epatica moderata o grave, deve essere utilizzata la dose di 92/22 microgrammi ed i pazienti devono essere monitorati per reazioni avverse correlate ai corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 5.2). Effetti sistemici dei corticosteroidi Effetti sistemici si possono verificare con qualsiasi corticosteroide per via inalatoria, soprattutto a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. Questi effetti sono molto meno probabili a verificarsi che con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, diminuzione della densità minerale ossea, ritardo della crescita nei bambini e negli adolescenti, cataratta e glaucoma e, più raramente, una serie di effetti psicologici o comportamentali tra cui iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (soprattutto nei bambini). Fluticasone furoato/vilanterolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con tubercolosi polmonare o in pazienti con infezioni croniche o non trattate. Iperglicemia Ci sono state segnalazioni di aumenti dei livelli di glucosio nel sangue in pazienti diabetici e questo dove essere preso in considerazione quando il medicinale viene prescritto a pazienti con una storia di diabete mellito. La polmonite nei pazienti con BPCO Un aumento dei casi di polmonite è stato osservato in pazienti con BPCO trattati con fluticasone furoato/vilanterolo. C'è stato anche un aumento dell'incidenza di polmoniti con conseguente ricovero in ospedale. In alcuni casi queste polmoniti sono state fatali (vedere paragrafo 4.8). I medici devono prestare attenzione al possibile sviluppo di polmonite nei pazienti con BPCO poiché le caratteristiche cliniche di tali infezioni si sovrappongono ai sintomi delle riacutizzazioni della BPCO. Fattori di rischio per polmonite nei pazienti con BPCO trattati con fluticasone furoato/vilanterolo includono l'abitudine tabagica, i pazienti con storia di una precedente polmonite, i pazienti con un indice di massa corporea <25 kg/m$^2$ ed i pazienti con un $FEV_1$ (*Forced Expiratory Volume*, volume espiratorio forzato in 1 secondo) <50% del valore previsto. Questi fattori devono essere considerati quando il fluticasone furoato/vilanterolo viene prescritto e il trattamento deve essere rivalutato se si verifica polmonite. REVINTY Ellipta 184/22 microgrammi non è indicato per i pazienti con BPCO. Non vi è alcun vantaggio aggiuntivo della dose 184/22 microgrammi rispetto alla dose 92/22 microgrammi e vi è un potenziale aumento del rischio di reazioni avverse correlate ai corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 4.8). L'incidenza di polmonite nei pazienti con asma è stata comune al dosaggio più alto. L'incidenza di polmonite nei pazienti con asma che assumono fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi è stata numericamente più alta rispetto a quelli che ricevevano fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi o placebo (vedere paragrafo 4.8). Non sono stati identificati fattori di rischio. Eccipienti I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** Interazioni farmacologiche clinicamente significative, mediate dal fluticasone furoato/vilanterolo a dosi cliniche sono considerate improbabili a causa delle basse concentrazioni plasmatiche ottenute dopo la somministrazione per via inalatoria. Interazione con beta-bloccanti I farmaci bloccanti i recettori $beta_2$-adrenergici possono indebolire o antagonizzare l'effetto degli agonisti $beta_2$-adrenergici. L'uso concomitante di bloccanti $beta_2$-adrenergici sia selettivi che non selettivi deve essere evitato a meno che non vi siano motivi validi per il loro uso. Interazione con gli inibitori del CYP3A4 Fluticasone furoato e vilanterolo sono entrambi rapidamente eliminati grazie ad un esteso metabolismo di primo passaggio mediato dall'enzima epatico CYP3A4. È richiesta attenzione nella cosomministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 (ad esempio ketoconazolo, ritonavir) in quanto vi è il potenziale per una maggiore esposizione sistemica sia a fluticasone furoato che a vilanterolo, e l'uso concomitante deve essere evitato. Uno studio a dosi ripetute atto a valutare l'interazione farmacologica con CYP3A4 è stato condotto in soggetti sani con la combinazione fluticasone furoato/vilanterolo (184/22 microgrammi) ed il ketoconazolo (400 mg), forte inibitore del CYP3A4. La cosomministrazione aumenta l'$AUC_{(0-24)}$ e la $C_{max}$ del fluticasone furoato in media del 36% e 33%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione al fluticasone furoato è stato associato ad una riduzione del 27% nella media ponderata (0-24 h) di cortisolo sierico. La co-somministrazione aumenta significativamente l'$AUC_{(0-t)}$ di vilanterolo e la $C_{max}$ in media del 65% e 22%, rispettivamente. L'aumento dell'esposizione al vilanterolo non è stato associato ad un aumento degli effetti sistemici riferibili ai

beta$_2$-agonisti sulla frequenza cardiaca, sulla potassiemia o sull'intervallo QTcF. Interazione con gli inibitori della P-glicoproteina Fluticasone furoato e vilanterolo sono entrambi substrati della glicoproteina-P (P-gp). Uno studio di farmacologia clinica in soggetti sani con vilanterolo somministrato contemporaneamente a verapamil, potente inibitore della P-gp e moderato inibitore del CYP3A4, non ha mostrato alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di vilanterolo. Non sono stati condotti studi di farmacologia clinica con uno specifico inibitore della P-gp e fluticasone furoato. Medicinali simpaticomimetici La somministrazione concomitante di altri medicinali simpaticomimetici (da soli o come parte di terapia di associazione) può potenziare le reazioni avverse di fluticasone furoato/vilanterolo. REVINTY Ellipta non deve essere usato in combinazione con altri beta$_2$-agonisti adrenergici a lunga durata d'azione o medicinali contenenti beta$_2$-agonisti adrenergici a lunga azione. Popolazione pediatrica Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** Gravidanza Studi negli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva ad esposizioni che non sono clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3). Non vi sono o sono limitati i dati riguardanti l'uso di fluticasone furoato e vilanterolo trifenatato nelle donne in gravidanza. La somministrazione di fluticasone furoato/vilanterolo nelle donne in gravidanza deve essere contemplata solo se il beneficio atteso per la madre è maggiore di qualsiasi possibile rischio per il feto. Allattamento Non ci sono informazioni sufficienti sulla escrezione nel latte umano del fluticasone furoato o vilanterolo trifenatato e/o loro metaboliti. Tuttavia, altri corticosteroidi e beta$_2$-agonisti vengono rilevati nel latte umano (vedere paragrafo 5.3). Non si può escludere un rischio per i neonati/lattanti allattati al seno. Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con fluticasone furoato/vilanterolo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. Fertilità Non ci sono dati sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non hanno mostrato alcun effetto di fluticasone furoato/vilanterolo trifenatato sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Sia fluticasone furoato che vilanterolo non alterano o alterano in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Riassunto del profilo di sicurezza Per determinare la frequenza delle reazioni avverse associate a fluticasone furoato/vilanterolo sono stati utilizzati i dati tratti da studi clinici di grandi dimensioni su asma e BPCO. Nel programma di sviluppo clinico dell'asma sono stati inclusi in totale 7.034 pazienti in un sistema integrato di valutazione di reazioni avverse. Nel programma di sviluppo clinico della BPCO un totale di 6.237 soggetti è stato incluso nella valutazione integrata delle reazioni avverse. Le reazioni avverse più comunemente segnalate con fluticasone furoato e vilanterolo sono state cefalea e nasofaringite. Con l'eccezione della polmonite e delle fratture, il profilo di sicurezza è risultato simile nei pazienti con asma e BPCO. Durante gli studi clinici, la polmonite e le fratture sono state più frequentemente osservate come effetto indesiderato comune nei pazienti con BPCO. Tabella delle reazioni avverse Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenze. Per la classificazione delle frequenze è stata utilizzata la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100 a <1/10); non comune (≥1/1.000 a <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000);molto raro (<1/10.000). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

| Classificazione per sistemi e organi | Reazione (i) avversa (e) | Frequenza |
|---|---|---|
| Infezioni ed infestazioni | Polmonite * - Infezioni delle via aeree superiori - Bronchite - Influenza - Candidiasi della bocca e della gola | Comune |
| Disturbi del sistema immunitario | Reazioni di ipersensibilità che includono anafilassi, angioedema, eruzione cutanea e orticaria | Rara |
| Patologie del sistema nervoso | Emicrania | Molto comune |
| Patologie cardiache | Extrasistole | Non comune |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Nasofaringite<br>Dolore orofaringeo - Sinusite - Faringite - Rinite - Tosse - Disfonia | Molto comune<br>Comune |
| Patologie gastrointestinali | Dolore addominale | Comune |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Artralgia - Fratture ** | Comune |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Piressia | Comune |
| *, ** *Vedere di seguito "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"* | | |

Descrizione delle reazioni avverse selezionate *Polmonite* In un'analisi integrata dei due studi replicati della durata di 1 anno nella BPCO con una riacutizzazione nel corso dell'anno precedente (n = 3.255), il numero di eventi di polmonite per 1.000 pazienti/anno era 97,9 con fluticasone furoato/vilanterolo (FF/VI) 184/22, 85,7 in FF/VI 92/22 e 42,3 nel gruppo VI 22. Per una grave polmonite il corrispondente numero di eventi per 1.000 pazienti/anno era 33,6, 35,5 e 7,6 rispettivamente, mentre per grave polmonite i corrispondenti eventi per 1.000 pazienti/anno sono stati 35,1 per FF/VI 184/22, 42,9 con FF/VI 92/22, 12,1 con VI 22. Infine, i casi di polmonite fatale aggiustati per l'esposizione erano 8,8 per FF/VI 184/22 contro il 1,5 per FF/VI 92/22 e 0 per VI 22. In un'analisi integrata di 11 studi condotti sull'asma (7.034 pazienti), l'incidenza di polmonite per 1.000 pazienti/anno è stata di 18,4 per FF/VI 184/22 *versus* 9,6 per FF/VI 92/22 e 8,0 nel gruppo placebo. Fratture In due studi replicati di 12 mesi su un totale di 3.255 pazienti con BPCO l'incidenza di fratture ossee complessiva è stata bassa in tutti i gruppi di trattamento, con una maggiore incidenza in tutti i gruppi REVINTY Ellipta (2%) rispetto al gruppo vilanterolo 22 microgrammi (<1%). Nonostante ci fossero più fratture nei gruppi REVINTY Ellipta rispetto al gruppo vilanterolo 22 microgrammi, le fratture tipicamente associate con l'impiego di corticosteroidi (ad esempio, la compressione spinale/fratture vertebrali toraco-lombari, fratture dell'anca e dell'acetabolo) si sono verificate in <1% dei bracci di trattamento REVINTY Ellipta e vilanterolo. In un'analisi integrata di 11 studi condotti sull'asma (7.034 pazienti), l'incidenza di fratture è stata <1%, e di solito associata a trauma. Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. **4.9 Sovradosaggio** Segni e sintomi Un sovradosaggio di fluticasone furoato/vilanterolo può produrre segni e sintomi dovuti alle azioni del singolo componente, inclusi quelli osservati con il superamento del dosaggio di altri beta$_2$-agonisti in modo coerente con gli effetti di classe noti dei corticosteroidi per via inalatoria (vedere paragrafo 4.4). Trattamento Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio da fluticasone furoato/vilanterolo. In caso di sovradosaggio, se necessario, il paziente deve essere sottoposto ad un adeguato monitoraggio. Il beta-blocco cardioselettivo deve essere considerato solo per gli effetti da grave sovradosaggio di vilanterolo che sono clinicamente rilevanti e che non rispondono alle consuete misure di sostegno dei parametri vitali. I medicinali beta-bloccanti cardioselettivi devono essere usati con cautela nei pazienti con una storia di broncospasmo. Ulteriori trattamenti devono essere secondo indicazione clinica o secondo raccomandazione del centro nazionale antiveleni, ove disponibile. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, Adrenergici e altri farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, codice ATC: R03AK10. Meccanismo d'azione Fluticasone furoato e vilanterolo rappresentano due classi di farmaci (un corticosteroide sintetico e un agonista selettivo del recettore beta$_2$ a lunga durata d'azione). Effetti farmacodinamici *Fluticasone furoato* Fluticasone furoato è un corticosteroide sintetico trifluorurato con potente attività anti-infiammatoria. L'esatto meccanismo attraverso il quale il fluticasone furoato agisce sui sintomi di asma e BPCO non è noto. I corticosteroidi hanno dimostrato di avere una vasta gamma di azioni su diversi tipi di cellule (ad esempio, eosinofili, linfociti, macrofagi) e mediatori (es. citochine e chemochine coinvolte nel processo dell'infiammazione). *Vilanterolo trifenatato* Il vilanterolo trifenatato è un agonista beta$_2$-adrenergico selettivo a lunga durata d'azione (LABA). Gli effetti farmacologici di farmaci agonisti beta$_2$-adrenergici, compreso vilanterolo trifenatato, sono almeno in parte attribuibili alla stimolazione della adenilato ciclasi intracellulare, l'enzima che catalizza la conversione di adenosina trifosfato (ATP) a ciclico-3', 5'-adenosina monofosfato (AMP ciclico). L'aumento dei livelli di AMP ciclico causa il rilassamento della muscolatura liscia bronchiale e l'inibizione del rilascio dalle cellule, specialmente mastociti, di mediatori dell'ipersensibilità immediata. Si verificano interazioni molecolari tra corticosteroidi e LABA, in base alle quali gli steroidi attivano il gene del recettore beta$_2$, aumentano il numero dei recettori e la sensitività e i LABA avviano il recettore glucocorticoide per l'attivazione steroide-dipendente così da aumentare la traslocazione nucleare di cellule. Queste interazioni sinergiche si riflettono in un aumento dell'attività anti-infiammatoria, che è stato dimostrato *in vitro* e *in vivo* in un range di cellule infiammatorie pertinenti alla fisiopatologia sia dell'asma che della BPCO. Studi bioptici sulle vie aree condotti con fluticasone furoato e vilanterolo hanno anche dimostrato la sinergia tra corticosteroidi e LABA che si verifica a

dosi cliniche dei farmaci nei pazienti con BPCO. Efficacia e sicurezza clinica *Asma* Tre studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco (HZA106827, HZA106829 e HZA106837) di durata differente hanno valutato la sicurezza e l'efficacia del fluticasone furoato / vilanterolo in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente. Tutti i soggetti usavano un ICS (corticosteroide per via inalatoria) con o senza LABA per almeno 12 settimane prima della visita 1. In HZA106837 tutti i pazienti avevano almeno una riacutizzazione che ha richiesto un trattamento con corticosteroidi per via orale nel corso dell'anno precedente alla visita 1. HZA106827 era uno studio della durata di 12 settimane che ha valutato l'efficacia di fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=201] e FF 92 microgrammi [n=205] rispetto al placebo [n=203], tutti somministrati una volta al giorno. HZA106829 è stato uno studio di 24 settimane di durata e ha valutato l'efficacia di fluticasone furoato 184/22 microgrammi [n=197] e FF 184 microgrammi [n=194], entrambi somministrati una volta al giorno rispetto a FP 500 microgrammi due volte al giorno [n=195]. Negli studi HZA106827/HZA106829 gli endpoint di efficacia co-primari alla visita erano il cambiamento rispetto al basale del $FEV_1$ (pre-broncodilatatore e pre-dose) al termine del periodo di trattamento in tutti i soggetti, e la media ponderata del $FEV_1$ seriale, nell'arco delle 0-24 ore post-dose, calcolati in un sottogruppo di soggetti al termine del periodo di trattamento. Un endpoint secondario potenziato per entrambi gli studi era la variazione percentuale rispetto al basale dei giorni liberi da terapia rescue durante il trattamento. I risultati degli endpoint primari e degli endpoint secondari chiave in questi studi sono descritti nella Tabella 1.

**Tabella 1. Risultati degli endpoint primari e degli endpoint secondari chiave negli studi HZA106827 e HZA106829**

| Studio No. | HZA106829 | | HZA106827 | |
|---|---|---|---|---|
| Dose di trattamento di FF / VI * (microgrammi) | FF/VI 184/22 una volta al giorno vs FF 184 una volta al giorno | FF/VI 184/22 una volta al giorno vs FP 500 due volte al giorno | FF/VI 92/22 una volta al giorno vs FF 92 una volta al giorno | FF/VI 92/22 una volta al giorno vs placebo una volta al giorno |
| **Variazione rispetto al basale del FEV1 (pre- broncodilatatore e pre-dose) in base all'ultima osservazione condotta** | | | | |
| Differenza tra i trattamenti<br>Valore di P<br>(95% IC) | 193 mL<br>p<0,001<br>(108, 277) | 210 mL<br>p<0.001<br>(127, 294) | 36 mL<br>p=0,405<br>(-48, 120) | 172 mL<br>p<0,001<br>(87, 258) |
| **Media ponderata del $FEV_1$ seriale nelle 0-24 ore dalla somministrazione** | | | | |
| Differenza tra i trattamenti<br>Valore di P<br>(95% IC) | 136 mL<br>p=0,048<br>(1,270) | 206 mL<br>p=0,003<br>(73, 339) | 116 mL<br>p=0,06<br>(-5, 236) | 302 mL<br>p<0,001<br>(178,426) |
| **Variazione rispetto al basale nella percentuale dei giorni liberi da terapia rescue** | | | | |
| Differenza tra i trattamenti<br>Valore di P<br>(95% IC) | 11,7%<br>p<0,001<br>(4,9, 18,4) | 6,3%<br>p=0,067<br>(-0,4, 13,1) | 10,6%<br>p<0,001<br>(4,3, 16,8) | 19,3%<br>p<0,001<br>(13,0, 25,6) |
| **Variazione rispetto al basale nella percentuale dei periodi di 24 ore senza sintomi** | | | | |
| Differenza tra i trattamenti<br>Valore di P<br>(95% IC) | 8,4%<br>p=0,010<br>(2,0, 14,8) | 4,9%<br>p=0,137<br>(-1,6, 11,3) | 12,1%<br>p<0,001<br>(6,2, 18,1) | 18,0%<br>p<0,001<br>(12,0, 23,9) |
| **Variazione rispetto al basale del picco di flusso espiratorio antimeridiano** | | | | |
| Differenza tra i trattamenti<br>Valore di P<br>(95% IC) | 33,5 L/min<br>p<0,001<br>(22,3, 41,7) | 32,9 L/min<br>p<0,001<br>(24,8, 41,1) | 14,6 L/min<br>p<0,001<br>(7,9, 21,3) | 33,3 L/min<br>p<0,001<br>(26,5, 40,0) |
| **Variazione rispetto al basale del picco di flusso espiratorio pomeridiano** | | | | |
| Differenza tra i trattamenti<br>Valore di P<br>(95% IC) | 30,7 L/min<br>p<0,001<br>(22,5, 38,9) | 26,2 L/min<br>p<0,001<br>(18,0, 34,3) | 12,3 L/min<br>p<0,001<br>(5,8, 18,8) | 28,2 L/min<br>p<0,001<br>(21,7, 34,8) |
| **FF/VI = fluticasone furoato/vilanterolo* | | | | |

Lo studio HZA106837 ha avuto una durata di trattamento variabile (da un minimo di 24 settimane a un massimo di 76 settimane con la maggior parte dei pazienti trattati per almeno 52 settimane). Nello studio HZA106837 i pazienti sono stati randomizzati a ricevere o fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi [n=1009] o FF 92 microgrammi [n=1010] entrambi somministrati una volta al giorno. Nello studio HZA106837 l'endpoint primario è stato il tempo alla prima riacutizzazione grave di asma. Una riacutizzazione severa d'asma era definita come peggioramento di asma che richiede l'uso di corticosteroidi sistemici per almeno 3 giorni o un ricovero ospedaliero o visita in una struttura di emergenza a causa dell'asma che richiedeva corticosteroidi sistemici. Come endpoint secondario è stata anche valutata la variazione media aggiustata rispetto al basale del $FEV_1$ predetto. Nello studio HZA106837 il rischio di sperimentare una riacutizzazione grave dell'asma nei pazienti che ricevono fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi è stato ridotto del 20% rispetto al FF 92 microgrammi in monosomministrazione (hazard ratio 0,795, p = 0,036 IC 95% 0.642, 0,985). La frequenza di riacutizzazioni asmatiche gravi per paziente per anno è stata 0,19 nel gruppo FF 92 microgrammi (circa 1 ogni 5 anni) e di 0,14 nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi (circa 1 ogni 7 anni). Il rapporto tra il tasso di riacutizzazione per fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi contro FF 92 microgrammi è stato di 0,755 (IC 95% 0,603, 0,945). Ciò rappresenta una riduzione del 25% del tasso di riacutizzazioni asmatiche gravi per i soggetti trattati con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi rispetto al FF 92 microgrammi (p=0,014). L'effetto broncodilatatore nelle 24 ore di fluticasone furoato/vilanterolo è stato mantenuto per tutto il periodo di trattamento di un anno con nessuna evidenza di perdita di efficacia (senza tachifilassi). Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi ha dimostrato un costante miglioramento nel $FEV_1$ pre-dose da 83 mL a 95 mL alle settimane 12, 36 e 52 e ha dimostrato un costante miglioramento negli endpoint rispetto a FF 92 microgrammi (p<0,001 95% IC 52, 126 mL a endpoint). Il quarantaquattro per cento dei pazienti nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi era ben controllato (ACQ7≤0,75) alla fine del trattamento rispetto al 36% dei soggetti in FF 92 microgrammi (p<0,001 95% IC 1,23, 1,82). *Studi verso combinazioni di salmeterolo / fluticasone propionato (FP)* In uno studio di 24 settimane (HZA113091) in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi somministrato una volta al giorno alla sera che salmeterolo/FP 50/250 microgrammi somministrato due volte al giorno hanno dimostrato miglioramenti della funzione polmonare rispetto al basale. Il trattamento, come media corretta, aumenta il $FEV_1$(0-24 h come media pesata) rispetto al basale di 341 mL (fluticasone furoato/vilanterolo) e 377 mL (salmeterolo/FP) dimostrando un miglioramento complessivo nella funzione polmonare nelle 24 ore per entrambi i trattamenti. La differenza della media corretta di trattamento di 37 mL tra i due gruppi non era statisticamente significativa (p=0,162). Per quanto riguarda il $FEV_1$ (pre-broncodilatatore e pre-dose) i soggetti nel gruppo fluticasone furoato/vilanterolo hanno ottenuto una variazione media LS (media per minimi quadrati) rispetto al basale di 281 mL e i soggetti nel gruppo salmeterolo/FP una variazione di 300 mL; la differenza nella media corretta di 19 mL (95% CI: -0.073, 0.034) non era statisticamente significativa (p=0,485). Non sono stati condotti studi comparativi rispetto a salmeterolo/FP o rispetto ad altre combinazioni di ICS/LABA per confrontare in modo appropriato gli effetti sulle riacutizzazioni asmatiche. *Fluticasone furoato in monoterapia* Uno studio a 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo (FFA112059) ha valutato la sicurezza e l'efficacia di FF 92 microgrammi una volta al giorno [n=114] e FP 250 microgrammi due volte al giorno [n=114] contro placebo [n=115] in pazienti adulti e adolescenti con asma persistente. Tutti i soggetti dovevano essere stati in trattamento con un dosaggio stabile di un ICS per almeno 4 settimane prima della visita 1 (visita di screening) e l'uso di LABA non

era consentito entro 4 settimane dalla visita 1. L'endpoint primario di efficacia era la variazione rispetto al basale del $FEV_1$ predetto (pre-broncodilatatore e pre-dose) nella visita clinica al termine del periodo di trattamento. Variazione dal basale nella percentuale di giorni liberi da terapia al bisogno durante il periodo di trattamento di 24 settimane era un endpoint secondario potenziato. Dopo 24 settimane FF 92 e FP hanno aumentato il $FEV_1$ (pre-broncodilatatore e pre-dose) di 146 mL (95% IC 36, 257 mL, p=0,009) 145 mL, (95% IC 33, 257 mL, p=0,011), rispettivamente, rispetto al placebo. FF e FP entrambi hanno aumentato la percentuale di giorni liberi da terapia al bisogno del 14,8% (95% IC 6,9, 22,7, p<0,001) e 17,9% (IC 95%: 10,0, 25,7, p<0.001), rispettivamente, rispetto al placebo. *Studio di stimolazione con allergeni* L'effetto broncoprotettivo di fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi sulla risposta asmatica precoce e tardiva ad allergeni per via inalatoria è stato valutato in uno studio crossover (HZA113126), a quattro bracci, a dosi ripetute, controllato con placebo, in pazienti con asma lieve. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi, FF 92 microgrammi, vilanterolo 22 microgrammi o placebo una volta al giorno per 21 giorni, seguiti da uno stimolo con allergene 1 ora dopo la dose finale. L'allergene era rappresentato da acari della polvere, peli di gatto, o polline di betulla; la selezione si è basata su test di screening individuali. Le misurazioni di FEV1 seriali sono state confrontate con il valore precedente alla stimolazione con l'allergene rilevato dopo l'inalazione di soluzione salina (al basale). Nel complesso, i maggiori effetti sulla risposta asmatica precoce sono stati osservati con fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi rispetto a FF 92 microgrammi o vilanterolo 22 microgrammi in monoterapia. Sia fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi che FF 92 microgrammi hanno praticamente abolito la risposta asmatica tardiva rispetto al solo vilanterolo. Fluticasone furoato/vilanterolo 92/22 microgrammi hanno fornito una protezione significativamente maggiore contro iper-reattività bronchiale indotta da allergene rispetto alle monoterapie con FF e vilanterolo come valutato al giorno 22 mediante test di stimolazione con metacolina. Popolazione pediatrica L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con REVINTY Ellipta in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella BPCO (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con REVINTY Ellipta in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nell'asma (Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Assorbimento La biodisponibilità assoluta di fluticasone furoato e vilanterolo quando somministrati per inalazione come fluticasone furoato/vilanterolo era in media del 15,2% e 27,3%, rispettivamente. La biodisponibilità orale sia di fluticasone furoato che vilanterolo era bassa, in media 1,26% e <2%, rispettivamente. Data questa bassa biodisponibilità orale, l'esposizione sistemica di fluticasone furoato e vilanterolo dopo somministrazione per via inalatoria è principalmente dovuta all'assorbimento della parte inalata della dose erogata al polmone. Distribuzione In seguito a somministrazione per via endovenosa, sia fluticasone furoato che vilanterolo sono ampiamente distribuiti con volumi medi di distribuzione allo steady state di 661 L e 165 L, rispettivamente. Sia il fluticasone furoato che vilanterolo hanno uno scarso legame con i globuli rossi. In vitro, il legame alle proteine plasmatiche nel plasma umano di fluticasone furoato e vilanterolo era alto, in media >99,6% e 93,9%, rispettivamente. Non vi era alcuna diminuzione della forza del legame con le proteine plasmatiche in vitro nei soggetti con compromissione renale o epatica. Fluticasone furoato e vilanterolo sono substrati della glicoproteina-P (P-gp), tuttavia è improbabile che la somministrazione concomitante di fluticasone furoato/vilanterolo con inibitori della P-gp alteri l'esposizione sistemica a fluticasone furoato o vilanterolo dal momento che entrambe le molecole sono ben assorbite. Biotrasformazione Sulla base di dati in vitro, le principali vie metaboliche di fluticasone furoato e vilanterolo nell'uomo sono principalmente mediate dal CYP3A4. Fluticasone furoato è metabolizzato principalmente tramite idrolisi del gruppo S-fluorometil carbotioato a metaboliti con l'attività di corticosteroidi significativamente ridotta. Vilanterolo è metabolizzato principalmente mediante O - dealchilazione a una serie di metaboliti con significativa riduzione delle attività $\beta_1$ e $\beta_2$-agonista. Eliminazione In seguito a somministrazione orale, fluticasone furoato viene eliminato nell'uomo principalmente per via metabolica con metaboliti che vengono escreti quasi esclusivamente con le feci, con <1% della dose radioattiva recuperata che viene eliminata con le urine. In seguito a somministrazione orale, vilanterolo viene eliminato principalmente attraverso il metabolismo seguito da escrezione dei metaboliti nelle urine e nelle feci di circa il 70% e il 30% della dose radioattiva, rispettivamente, in uno studio condotto con radiomarcatore umano per via orale. L'emivita apparente plasmatica di eliminazione di vilanterolo dopo singola somministrazione per via inalatoria di fluticasone furoato/vilanterolo era, in media, 2,5 ore. L'emivita effettiva di accumulo di vilanterolo, come determinata dalla somministrazione per inalazione di dosi ripetute di vilanterolo da 25 microgrammi, è di 16,0 ore nei soggetti con asma e 21, 3 ore nei soggetti con BPCO. Popolazione pediatrica Negli adolescenti (età maggiore o uguale a 12 anni), non ci sono modifiche della dose raccomandata. La farmacocinetica del fluticasone furoato/vilanterolo nei pazienti con meno di 12 anni di età non è stata studiata. Non sono ancora state stabilite la sicurezza e l'efficacia del fluticasone furoato/vilanterolo nei bambini di età inferiore ai 12 anni. Popolazioni speciali Pazienti anziani (> 65 anni) Gli effetti dell'età sulla farmacocinetica del fluticasone furoato e vilanterolo sono stati determinati in studi di fase III in pazienti con BPCO ed asma. Non c'è stata evidenza che l'età (12-84) abbia influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato e vilanterolo nei soggetti con asma. Non c'è stata evidenza che l'età abbia influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato in soggetti con BPCO, mentre vi è stato un aumento (37%) dell'$AUC_{(0-24)}$ di vilanterolo sopra il range di età osservata di 41-84 anni. Per un soggetto anziano (84 anni di età) con basso peso corporeo (35 kg) l'$AUC_{(0-24)}$ del vilanterolo è prevista essere del 35% superiore alla stima di popolazione (soggetti con BPCO di 60 anni di età e peso corporeo di 70 kg), mentre la $C_{max}$ è rimasta invariata. Queste differenze non sono reputate essere di rilevanza clinica. Nei soggetti con asma e soggetti con BPCO non ci sono le modifiche della dose raccomandata. Compromissione renale Uno studio di farmacologia clinica di fluticasone furoato/vilanterolo ha mostrato che una grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 mL/min) non ha comportato una maggiore esposizione al fluticasone furoato o vilanterolo o più marcati effetti sistemici dei corticosteroidi o dei beta$_2$-agonisti rispetto ai soggetti sani. Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione renale. Non sono stati studiati gli effetti della emodialisi. Compromissione epatica A seguito di una dose ripetuta di fluticasone furoato/vilanterolo per 7 giorni, c'è stato un aumento della esposizione sistemica a fluticasone furoato (fino a tre volte misurata come $AUC_{(0-24)}$) in soggetti con compromissione epatica (Child-Pugh A, B o C) rispetto ai soggetti sani. L'incremento della esposizione sistemica al fluticasone furoato nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B; fluticasone furoato/vilanterolo 184/22 microgrammi) è stato associato con una riduzione media del 34% del cortisolo sierico rispetto ai soggetti sani. L'esposizione sistemica alla dose- normalizzata di fluticasone furoato è risultata simile in soggetti con compromissione epatica moderata e grave (Child-Pugh B o C). A seguito di dosi ripetute di fluticasone furoato/vilanterolo per 7 giorni, non c'è stato un significativo aumento dell'esposizione sistemica al vilanterolo ($C_{max}$ e AUC) nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o grave (Child-Pugh A, B o C). Non ci sono stati effetti clinicamente rilevanti della combinazione fluticasone furoato/vilanterolo sugli effetti sistemici beta-adrenergici (frequenza cardiaca o di potassio sierico) in soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (vilanterolo, 22 microgrammi) o con compromissione epatica grave (vilanterolo, 12,5 microgrammi) rispetto ai soggetti sani. Altre popolazioni speciali Nei soggetti con asma, le stime della $AUC_{(0-24)}$ di fluticasone furoato in soggetti provenienti dall'Asia Orientale, dal Giappone e dal Sud-Est asiatico (12-13% dei soggetti) sono state in media più alte dal 33% al 53% in più rispetto ad altri gruppi razziali. Tuttavia, non vi era alcuna evidenza che l'esposizione sistemica superiore in questa popolazione possa essere associata ad un maggiore effetto di escrezione del cortisolo urinario nelle 24 ore. In media, la $C_{max}$ del vilanterolo è prevista essere del 220-287% superiore e l'$AUC_{(0-24)}$ paragonabile per i soggetti provenienti da un patrimonio genetico asiatico rispetto ai soggetti provenienti da altri gruppi razziali. Tuttavia, non vi era alcuna prova che questa $C_{max}$ superiore del vilanterolo abbia provocato effetti clinicamente significativi sulla frequenza cardiaca. Nei soggetti con BPCO l'$AUC_{(0-24)}$ stimata di fluticasone furoato per i soggetti provenienti dall'Asia Orientale, dal Giappone e dal Sud-Est asiatico (13-14% dei soggetti) è stata, in media, dal 23% al 30% più alta rispetto ai soggetti caucasici. Tuttavia, non vi era alcuna evidenza che l'esposizione sistemica superiore in questa popolazione possa essere associata ad un maggiore effetto di escrezione del cortisolo urinario nelle 24 ore. Non vi è stato alcun effetto della razza sulle stime dei parametri di farmacocinetica di vilanterolo nei soggetti con BPCO. Sesso, peso e indice di massa corporea (BMI) Non c'è stata evidenza che sesso, peso o BMI (Body Mass Index, indice di massa corporea) abbiano influenzato la farmacocinetica del fluticasone furoato in base a un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase III in 1.213 soggetti con asma (712 femmine) e 1.225 soggetti con BPCO (392 femmine). Non c'è stata evidenza che sesso, peso o BMI abbiano influenzato la farmacocinetica di vilanterolo sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione in 856 soggetti con asma (500 femmine) e 1.091 soggetti con BPCO (340 femmine). Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario in base al sesso, peso o BMI. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Gli effetti farmacologici e tossicologici osservati con fluticasone furoato o vilanterolo negli studi non clinici sono stati quelli tipicamente associati ai glucocorticoidi o ai beta$_2$-agonisti. La somministrazione di fluticasone furoato in combinazione con vilanterolo non ha comportato alcuna nuova significativa tossicità. Genotossicità e cancerogenicità Fluticasone furoato Fluticasone furoato non era genotossico in una batteria di studi standard e non è risultato cancerogeno in studi di inalazione per tutta la vita in ratti o topi con esposizioni simili a quelle della massima dose raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. Vilanterolo trifenatato Negli studi di tossicità genetica, vilanterolo (come alfa-fenilcinnamato) e l'acido trifenilacetico non erano genotossici indicando che vilanterolo (come trifenatato) non rappresenta un rischio genotossico per l'uomo. Coerentemente con le evidenze di altri beta$_2$-agonisti, studi di inalazione per l'intera vita con vilanterolo trifenatato hanno causato effetti proliferativi nel ratto femmina e del tratto riproduttivo del topo e della ghiandola pituitaria nel ratto. Non vi è stato alcun aumento dell'incidenza di tumori in ratti o topi esposti alla dose da 2 a 30 volte superiore, rispettivamente, in confronto a quella massima raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. Tossicità riproduttiva Fluticasone furoato Gli effetti osservati dopo la somministrazione per inalazione di fluticasone furoato in combinazione con vilanterolo nei ratti sono stati simili a quelli osservati con il fluticasone furoato in monoterapia. Fluticasone furoato non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma ha indotto sviluppo ritardato nei ratti e ha causato l'aborto nei conigli a dosi tossiche per la madre. Non ci

sono stati effetti sullo sviluppo in ratti esposti a dosi di circa 3 volte maggiori di quelli alla massima dose raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. Vilanterolo trifenatato Vilanterolo trifenatato non è risultato teratogeno nei ratti. Negli studi di inalazione nei conigli, vilanterolo trifenatato ha causato effetti simili a quelli osservati con altri beta$_2$-agonisti (palatoschisi, spalancamento delle palpebre, fusione sternale e flessione/malrotazione degli arti). Quando somministrato per via sottocutanea non ci sono stati effetti a esposizioni 84 volte maggiori della dose massima raccomandata nell'uomo, sulla base dell'AUC. Né fluticasone furoato né vilanterolo trifenatato hanno avuto effetti avversi sulla fertilità o sullo sviluppo pre-e post-natale nel ratto. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Lattosio monoidrato. Magnesio stearato. **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 2 anni. Validità durante l'utilizzo dopo apertura del vassoio: 6 settimane. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Se conservato in frigorifero si deve tenere l'inalatore a temperatura ambiente per almeno un'ora prima dell'uso. Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità. Da usare entro 6 settimane dalla data di prima apertura del vassoio. Scrivere la data in cui l'inalatore deve essere eliminato sull'etichetta nell'apposito spazio. La data deve essere apposta non appena l'inalatore è stato estratto dal vassoio. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** L'inalatore è costituito da un corpo grigio chiaro, la copertura del boccaglio di colore giallo e un contatore di dosi, imballato in un vassoio di laminato che contiene un essiccante. Il contenitore è sigillato con un coperchio rimovibile. L'inalatore contiene due fogli di alluminio laminato con strisce da 14 o 30 dosi. L'inalatore è un componente multi - dispositivo composto di polipropilene, e polietilene ad alta densità, poliossimetilene, polibutilene tereftalato, acrilonitrile butadiene stirene, policarbonato e acciaio inossidabile. Confezioni da 14 o 30 dosi per inalazione. Confezione multipla di 3 inalatori x 30 dosi. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. nformità alla normativa locale vigente. Per le istruzioni per l'uso, vedere paragrafo 4.2. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Glaxo Group Limited - 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Regno Unito **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** EU/1/13/886/004; EU/1/13/886/005; EU/1/13/886/006. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Data della prima autorizzazione: 02 Maggio 2014 **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** Dicembre 2014.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

**Rimborsabile in Classe A - Prezzo al pubblico: € 49,51**

**Prezzo comprensivo delle riduzioni temporanee di cui alle determinazioni AIFA 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006**

# Riassunto delle caratteristiche del prodotto

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** **DuoResp Spiromax 160 microgrammi/4,5 microgrammi polvere per inalazione**. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni dose erogata (dose che fuoriesce dal boccaglio di Spiromax) contiene 160 microgrammi di budesonide e 4,5 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato. Ciò equivale a una dose preimpostata da 200 microgrammi di budesonide e 6 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato. Eccipienti con effetti noti: ogni dose contiene circa 5 milligrammi di lattosio (monoidrato).Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Polvere per inalazione. Polvere bianca. Inalatore bianco con un cappuccio protettivo semitrasparente di colore bordeaux. **4. INFORMAZIONI CLINICHE** **4.1 Indicazioni terapeutiche** DuoResp Spiromax è indicato esclusivamente negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni. ***Asma*** DuoResp Spiromax è indicato per il regolare trattamento dell'asma quando è appropriato l'uso di un'associazione (corticosteroide per via inalatoria e $\beta_2$-adrenocettori agonisti a lunga durata d'azione): • in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con $\beta_2$-adrenocettori agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno" o • in pazienti già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria sia con $\beta_2$-adrenocettori agonisti a lunga durata d'azione. **Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)** Trattamento sintomatico di pazienti con BPCO grave ($FEV_1$ < 50% del normale) e anamnesi di ripetute riacutizzazioni, con sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** DuoResp Spiromax è indicato esclusivamente negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni. DuoResp Spiromax non è indicato per l'uso nei bambini di età pari o inferiore ai 12 anni o negli adolescenti dai 13 ai 17 anni di età. **Posologia** ***Asma*** DuoResp Spiromax non è destinato alla gestione iniziale dell'asma. DuoResp Spiromax non è indicato per il trattamento del paziente adulto che presenta solo asma lieve non adeguatamente controllata con un corticosteroide per via inalatoria e $\beta_2$-adrenocettori agonisti a rapida azione "al bisogno". Il dosaggio di DuoResp Spiromax è individuale e deve essere adattato in relazione alla gravità della malattia. Ciò deve essere tenuto in considerazione non solo quando si inizia un trattamento con combinazioni di medicinali, ma anche quando la dose di mantenimento viene modificata. Se un singolo paziente necessita di una combinazione di dosi diversa da quelle disponibili nell'inalatore combinato, si devono prescrivere dosi appropriate di $\beta_2$-adrenocettori agonisti e/o corticosteroidi con inalatori separati. Una volta raggiunto il controllo dei sintomi dell'asma, si potrà prendere in considerazione una riduzione graduale della dose di DuoResp Spiromax. I pazienti devono essere rivalutati regolarmente dal medico prescrittore/personale sanitario in modo che la dose di DuoResp Spiromax rimanga ottimale. La dose deve essere ridotta gradualmente al livello di dose più basso che consente di mantenere un efficace controllo dei sintomi. Se si ritiene di poter effettuare una riduzione graduale a un dosaggio inferiore a quello disponibile per DuoResp Spiromax, è necessario passare a una combinazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato alternativa contenente una dose inferiore del corticosteroide per via inalatoria. Quando il controllo dei sintomi viene mantenuto nel lungo periodo con la dose più bassa raccomandata, come fase successiva si potrebbe provare il solo corticosteroide per via inalatoria. Nella pratica corrente, quando viene raggiunto il controllo dei sintomi con il regime posologico di due volte al giorno con un prodotto con dosaggio inferiore, la riduzione graduale alla dose efficace più bassa potrebbe includere un dosaggio di una volta al giorno, nel caso in cui, nell'opinione del medico, sia richiesto un broncodilatatore a lunga durata d'azione per il mantenimento del controllo piuttosto che per il trattamento con solamente un corticosteroide inalatorio. Per DuoResp Spiromax ci sono due modalità di trattamento: **Terapia di mantenimento con DuoResp Spiromax:** DuoResp Spiromax viene utilizzato come regolare trattamento di mantenimento con un altro broncodilatatore a rapida azione da utilizzare come inalatore di sollievo. **Terapia di mantenimento e sollievo con DuoResp Spiromax:** DuoResp Spiromax viene utilizzato come regolare trattamento di mantenimento e al bisogno in risposta ai sintomi. ***Terapia di mantenimento con DuoResp Spiromax*** Ai pazienti si deve consigliare di tenere sempre a disposizione l'inalatore broncodilatatore di sollievo a rapida azione da utilizzare al bisogno. ***Dosi raccomandate:*** Adulti (di età pari o superiore ai 18 anni): 1-2 inalazioni due volte al giorno. Alcuni pazienti potrebbero richiedere fino a un massimo di 4 inalazioni due volte al giorno. Un ricorso crescente a un altro broncodilatatore a rapida azione indica un peggioramento della condizione di base e richiede una rivalutazione della terapia per l'asma. ***Terapia di mantenimento e sollievo con DuoResp Spiromax*** I pazienti assumono una dose di mantenimento giornaliera di DuoResp Spiromax, oltre a utilizzare DuoResp Spiromax al bisogno in risposta ai sintomi. Ai pazienti si deve consigliare di tenere sempre a disposizione DuoResp Spiromax da utilizzare al bisogno. La terapia di mantenimento e sollievo con DuoResp Spiromax deve essere presa in considerazione soprattutto in pazienti con: • controllo inadeguato dell'asma e necessità frequente di un inalatore di sollievo; • riacutizzazioni dell'asma che hanno richiesto intervento medico in passato. Nei pazienti che assumono un elevato numero di inalazioni al bisogno con DuoResp Spiromax è necessario un attento monitoraggio delle reazioni avverse correlate alla dose. ***Dosi raccomandate:*** Adulti (di età pari o superiore ai 18 anni): la dose di mantenimento raccomandata è di 2 inalazioni al giorno, un'inalazione mattina e sera o 2 inalazioni al mattino o alla sera. Per alcuni pazienti potrebbe essere indicata una dose di mantenimento di 2 inalazioni due volte al giorno. I pazienti devono assumere 1 ulteriore inalazione al bisogno in risposta ai sintomi. Se i sintomi persistono dopo alcuni minuti, si deve assumere un'ulteriore inalazione. Non si devono superare le 6 inalazioni contemporaneamente. Una dose giornaliera totale superiore alle 8 inalazioni di norma non è necessaria; tuttavia, per un periodo di tempo limitato si potrebbe ricorrere a una dose giornaliera totale fino a 12 inalazioni. Ai pazienti che effettuano più di 8 inalazioni al giorno si deve fortemente raccomandare di consultare un medico. Tali pazienti dovranno essere rivalutati e si dovrà riconsiderare la loro terapia di mantenimento. ***Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) Dosi raccomandate:*** Adulti (di età pari o superiore ai 18 anni): 2 inalazioni due volte al giorno ***Popolazioni speciali: Anziani (≥65 anni di età)*** Non vi sono requisiti particolari per quanto riguarda il dosaggio nei pazienti anziani. ***Pazienti con compromissione renale o epatica*** Non vi sono dati disponibili sull'uso di una combinazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato in pazienti con compromissione epatica o renale. Poiché budesonide e formoterolo sono eliminati principalmente tramite metabolismo epatico, nei pazienti con grave cirrosi epatica ci si può attendere una maggiore esposizione. ***Popolazione pediatrica*** La sicurezza e l'efficacia di DuoResp Spiromax nei bambini di età pari o inferiore ai 12 anni e negli adolescenti dai 13 ai 17 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Non è raccomandato l'uso di questo medicinale nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni. **Modo di somministrazione** **Uso inalatorio** L'inalatore Spiromax è azionato dalla respirazione e dal flusso inspiratorio, il che significa che i principi attivi vengono erogati nelle vie respiratorie quando il paziente inala attraverso il boccaglio. È stato dimostrato che i pazienti moderatamente e gravemente asmatici sono in grado di generare un flusso inspiratorio sufficiente affinché Spiromax eroghi la dose terapeutica (vedere paragrafo 5.1). Per ottenere un trattamento efficace, DuoResp Spiromax deve essere utilizzato correttamente. Per questa ragione, i pazienti devono essere invitati a leggere attentamente il foglio illustrativo e a seguire le istruzioni per l'uso descritte in dettaglio al suo interno. L'uso di DuoResp Spiromax segue tre semplici passaggi, di seguito illustrate: aprire, respirare e chiudere. **Aprire:** tenere lo Spiromax con il cappuccio protettivo in basso e aprire il cappuccio piegandolo verso il basso finché non risulta completamente aperto e si avverte un clic. **Respirare:** posizionare il boccaglio tra i denti chiudendolo fra le labbra; non mordere il boccaglio dell'inalatore. Respirare vigorosamente e profondamente attraverso il boccaglio. Rimuovere lo Spiromax dalla bocca e trattenere il respiro per 10 secondi o finché possibile per il paziente. **Chiudere:** espirare delicatamente e richiudere il cappuccio protettivo. È anche importante consigliare ai pazienti di non agitare l'inalatore prima dell'uso, a non espirare attraverso lo Spiromax e a non ostruire le prese d'aria quando si stanno preparando alla fase del "Respirare". Si deve inoltre consigliare ai pazienti di sciacquarsi la bocca con acqua dopo l'inalazione (vedere paragrafo 4.4). Il paziente potrebbe avvertire un certo sapore dovuto all'eccipiente lattosio quando utilizza DuoResp Spiromax. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego Informazioni generali** Si raccomanda una diminuzione graduale della dose quando si pone fine al trattamento, che non deve essere interrotto bruscamente. Se i pazienti rilevano inefficacia del trattamento o eccedono la dose massima raccomandata di DuoResp Spiromax, si deve richiedere un parere medico (vedere paragrafo 4.2). Un improvviso e progressivo peggioramento nel controllo dell'asma o della BPCO rappresenta un potenziale pericolo di vita e il paziente deve sottoporsi a una valutazione medica d'urgenza. In tale situazione, si deve considerare la necessità di aumentare la terapia con corticosteroidi, per esempio con un ciclo di corticosteroidi per via orale o un trattamento antibiotico in caso di infezione. Ai pazienti si deve consigliare di tenere sempre a disposizione l'inalatore da utilizzare al bisogno, che si tratti di DuoResp Spiromax (per i pazienti asmatici che utilizzano DuoResp Spiromax come terapia di mantenimento e sollievo) o un altro broncodilatatore a rapida azione (per i pazienti asmatici che utilizzano DuoResp Spiromax solo come terapia di mantenimento). Si deve ricordare ai pazienti di assumere la dose di mantenimento di DuoResp Spiromax secondo la prescrizione medica, anche in assenza di sintomi. L'uso profilattico di DuoResp Spiromax, per esempio prima dell'esercizio fisico, non è stato studiato. Le inalazioni al bisogno di DuoResp Spiromax devono essere effettuate in risposta ai sintomi, ma non sono destinate al regolare uso profilattico, per esempio prima dell'esercizio fisico. A questo fine, si deve prendere in considerazione un altro broncodilatatore a rapida azione. **Sintomi dell'asma** I pazienti devono essere regolarmente riesaminati dal medico prescrittore/personale sanitario in modo che la dose di DuoResp Spiromax resti ottimale. La dose deve essere ridotta gradualmente al livello di dose più basso che consente di mantenere un efficace controllo dei sintomi. Una volta raggiunto il controllo dei sintomi dell'asma, si potrà prendere in considerazione una riduzione graduale della dose di DuoResp Spiromax. Se è appropriato effettuare una riduzione graduale a un dosaggio inferiore a quello disponibile per DuoResp Spiromax, è necessario passare a un'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato alternativa contenente una dose inferiore del corticosteroide per via inalatoria. È importante esaminare regolarmente i pazienti durante la riduzione graduale della dose. I pazienti non devono iniziare il trattamento con DuoResp Spiromax durante una riacutizzazione o qualora presentino un peggioramento significativo o deterioramento acuto dell'asma. Durante il trattamento con DuoResp Spiromax possono verificarsi gravi reazioni avverse e riacutizzazioni correlate all'asma. Ai pazienti deve essere richiesto di proseguire il trattamento, ma di consultare un medico se i sintomi dell'asma rimangono incontrollati o peggiorano dopo l'inizio del trattamento con DuoResp Spiromax. Dopo la somministrazione si può osservare broncospasmo paradosso, con un aumento immediato di sibilo e affanno. Se il paziente manifesta broncospasmo paradosso, DuoResp Spiromax deve essere immediatamente interrotto, il paziente deve essere valutato e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa. Il broncospasmo paradosso risponde all'inalazione di broncodilatatori a rapida azione e deve essere trattato immediatamente (vedere paragrafo 4.8). **Effetti sistemici** Effetti sistemici possono verificarsi con qualsiasi corticosteroide per via inalatoria, soprattutto a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile con il trattamento per via inalatoria che con i corticosteroidi per via orale. I possibili effetti sistemici comprendono sindrome di Cushing, caratteristiche cushingoidi, soppressione surrenale, ritardi della crescita nei bambini e negli adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma e, più raramente, una gamma di effetti psicologici e comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini) (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di controllare periodicamente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi per via inalatoria. Se la crescita risulta rallentata, la terapia deve essere rivalutata al fine di ridurre la dose di corticosteroide inalatorio fino alla dose più bassa alla quale si ha un effettivo controllo dell'asma, se possibile. I benefici della terapia con corticosteroidi e i possibili rischi di soppressione della crescita devono essere attentamente ponderati. Inoltre, si deve prendere in considerazione l'eventualità di rinviare il paziente a uno specialista in pneumologia pediatrica. Dati limitati provenienti da studi a lungo termine suggeriscono che la maggior parte dei bambini e degli adolescenti trattati con budesonide per via inalatoria, raggiunge un'adeguata statura da adulto. Tuttavia è stata osservata una piccola riduzione iniziale, ma transitoria, nell'accrescimento (circa 1 cm). Ciò si verifica in genere entro il primo anno di trattamento. **Effetti sulla densità ossea** Si devono prendere in considerazione i potenziali effetti sulla densità ossea, in particolare nei pazienti trattati a dosi elevate per periodi prolungati e con coesistenti fattori di rischio per l'osteoporosi. Studi a lungo termine con budesonide per via inalatoria nei bambini a dosi giornaliere medie da 400 microgrammi (dose preimpostata) o negli adulti a dosi giornaliere da 800 microgrammi (dose preimpostata) non hanno mostrato effetti significativi sulla densità minerale ossea. Non sono disponibili informazioni sull'effetto di una combinazione a dose fissa di budesonide/formoterolo fumarato diidrato a dosi più elevate. **Funzione surrenale** Se sussistono ragioni per supporre una compromissione della funzione surrenale causata da una precedente terapia sistemica con steroidi, si deve prestare attenzione quando si avviano i pazienti a una terapia di associazione a dose fissa di budesonide/formoterolo fumarato. I benefici della terapia con budesonide per via inalatoria dovrebbero di norma

ridurre al minimo la necessità di steroidi orali, ma nei pazienti che provengono da una terapia con steroidi orali può permanere il rischio di compromissione della riserva surrenale per un periodo di tempo considerevole. La guarigione potrebbe richiedere una notevole quantità di tempo in seguito alla sospensione della terapia con steroidi orali e per questo nei pazienti steroido-dipendenti avviati a budesonide per via inalatoria può permanere il rischio di compromissione della funzione surrenale per un periodo di tempo considerevole. In tali circostanze si deve effettuare il regolare monitoraggio della funzione dell'asse ipotalamico-pituitario-corticosurrenale (hypotalamic pituitary adrenocortical, HPA). **Corticosteroidi ad alte dosi** Il trattamento prolungato con dosi elevate di corticosteroidi per via inalatoria, soprattutto a dosi superiori a quelle raccomandate, può determinare anche una soppressione surrenale clinicamente significativa. In periodi di stress, come infezioni gravi o interventi chirurgici di elezione, deve quindi essere presa in considerazione una copertura addizionale con corticosteroidi sistemici. Una rapida riduzione della dose di steroidi può indurre una crisi surrenale acuta. I sintomi e i segni che si potrebbero osservare in una crisi surrenale acuta possono essere alquanto vaghi, ma possono includere anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ridotto livello di coscienza, convulsioni, ipotensione e ipoglicemia. Il trattamento con steroidi sistemici aggiuntivi o budesonide per via inalatoria non deve essere interrotto bruscamente. **Passaggio dalla terapia orale** Durante il passaggio da una terapia orale a una terapia combinata a dose fissa con budesonide/formoterolo fumarato, si osserverà un'azione sistemica degli steroidi generalmente inferiore, che potrà dar luogo all'insorgenza di sintomi allergici o artritici quali rinite, eczema e dolore muscolare e articolare. In queste condizioni si deve iniziare un trattamento specifico. Si deve sospettare un effetto generale insufficiente dei glucocorticoidi qualora, in rari casi, dovessero verificarsi sintomi quali stanchezza, cefalea, nausea e vomito. In questi casi è talvolta necessario un aumento temporaneo della dose dei glucocorticoidi orali. **Infezioni del cavo orale** Per ridurre al minimo il rischio di infezione da candida nel tratto orofaringeo, si deve istruire il paziente a sciacquarsi la bocca con acqua dopo l'inalazione della dose. In caso di mughetto, il paziente deve sciacquarsi la bocca con acqua anche dopo le inalazioni effettuate al bisogno. **Interazioni con altri medicinali** Il trattamento concomitante con itraconazolo, ritonavir o altri potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra le somministrazioni dei medicinali che interagiscono tra loro deve essere il più lungo possibile. La combinazione di budesonide/formoterolo fumarato a dose fissa non è raccomandata nei pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A4. **Precauzioni con malattie speciali** Una combinazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato deve essere somministrata con cautela nei pazienti con tireotossicosi, feocromocitoma, diabete mellito, ipopotassiemia non trattata, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, stenosi subvalvolare aortica idiopatica, ipertensione grave, aneurisma o altri gravi disturbi cardiovascolari quali cardiopatia ischemica, tachiaritmia o insufficienza cardiaca grave. Deve essere osservata cautela nel trattamento di pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc. Il formoterolo stesso può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc. La necessità e la dose di corticosteroidi per via inalatoria devono essere rivalutate nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, e infezioni micotiche e virali delle vie aeree. Nei pazienti diabetici devono essere presi in considerazione controlli supplementari della glicemia. **$ß_2$-adrenocettori agonisti** Dosi elevate di $ß_2$-adrenocettori agonisti possono determinare un'ipopotassiemia potenzialmente grave. L'effetto di un trattamento concomitante con $ß_2$-adrenocettori agonisti e medicinali che possono causare ipopotassiemia o potenziare un effetto ipopotassiemico, per esempio derivati xantinici, steroidi e diuretici, può sommarsi a un possibile effetto ipopotassiemico del $ß_2$-adrenocettore agonista. Il trattamento con ßß$_2$-adrenocettori agonisti può determinare un aumento dei livelli ematici di insulina, acidi grassi liberi, glicerolo e corpi chetonici. Si raccomanda particolare cautela nell'asma instabile che necessita di un uso variabile di broncodilatatori per l'uso al bisogno, nell'asma acuta grave, in quanto il rischio associato può essere aumentato dall'ipossia, e in altre condizioni in cui la probabilità di ipopotassiemia è maggiore. Si raccomanda in tali circostanze di monitorare i livelli di potassio sierico. **Eccipienti** Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. L'eccipiente lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte che possono causare reazioni allergiche. **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione Interazioni farmacocinetiche** È probabile che potenti inibitori del CYP3A4 (es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone e inibitori dell'HIV-proteasi) aumentino notevolmente i livelli plasmatici di budesonide e l'uso concomitante deve essere evitato. Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dell'inibitore e quella di budesonide deve essere il più lungo possibile (vedere paragrafo 4.4). La terapia di mantenimento e sollievo con una combinazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato non è raccomandata nei pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A4. Il ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, 200 mg una volta al giorno, ha aumentato in media di sei volte i livelli plasmatici di budesonide somministrata in concomitanza per via orale (dose singola da 3 mg). Se somministrato 12 ore dopo budesonide, la concentrazione di ketoconazolo è risultata aumentata in media solo di tre volte, il che dimostra che la separazione dei tempi di somministrazione può ridurre l'aumento dei livelli plasmatici. Dati limitati riguardo a questa interazione relativi a budesonide per via inalatoria a dosi elevate indicano che può verificarsi un notevole aumento dei livelli plasmatici (in media di quattro volte) se itraconazolo, 200 mg una volta al giorno, viene somministrato in concomitanza con budesonide per via inalatoria (dose singola da 1000 microgrammi). **Interazioni farmacodinamiche** I ß-bloccanti adrenergici possono indebolire o inibire l'effetto del formoterolo. Pertanto, una terapia con una combinazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato non deve essere somministrata contemporaneamente ai beta-bloccanti adrenergici (inclusi i colliri) salvo in casi di necessità. Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazine, antistaminici (terfenadina), inibitori delle monoamino ossidasi e antidepressivi triciclici può prolungare l'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari. Inoltre, L-Dopa, L-tiroxina, ossitocina e l'alcool possono indebolire la tolleranza cardiaca nei confronti dei $ß_2$-simpaticomimetici. Il trattamento concomitante con inibitori delle monoamino ossidasi, compresi medicinali con proprietà simili come furazolidone e procarbazina, può scatenare reazioni ipertensive. Sussiste un rischio elevato di aritmie in pazienti sottoposti contemporaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati. L'uso concomitante di altri medicinali ß-adrenergici e anticolinergici può avere un potenziale effetto broncodilatatorio additivo. L'ipopotassiemia può accrescere la tendenza alle aritmie nei pazienti trattati con glicosidi digitalici. Non sono state osservate interazioni di budesonide e formoterolo con altri medicinali utilizzati nel trattamento dell'asma. **Popolazione pediatrica** Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento Gravidanza** Per una terapia con una combinazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato o il trattamento concomitante con formoterolo e budesonide non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Dati di uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nel ratto non hanno evidenziato prove di ulteriori effetti dovuti all'associazione. Non sono disponibili dati adeguati sull'uso del formoterolo nelle donne in gravidanza. In studi su animali, il formoterolo ha causato reazioni avverse in relazione alla riproduzione a livelli di esposizione sistemica molto elevati (vedere paragrafo 5.3). Dati su circa 2000 gravidanze esposte indicano che non vi è alcun aumento del rischio di teratogenicità associato all'uso di budesonide per via inalatoria. In studi su animali, è stato dimostrato che i glucocorticoidi inducono malformazioni (vedere paragrafo 5.3), fatto probabilmente non rilevante per l'uomo alle dosi raccomandate. Studi su animali hanno inoltre rilevato la correlazione fra un eccesso di glucocorticoidi in età prenatale e l'aumento del rischio di crescita intrauterina ritardata, malattia cardiovascolare nell'adulto e modifiche permanenti nella densità dei recettori dei glucocorticoidi nonché nel turnover e nel comportamento dei neurotrasmettitori a esposizioni inferiori all'intervallo di dose teratogenico. Una terapia con una combinazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato deve essere usata in gravidanza solo se i benefici sono superiori ai potenziali rischi. La budesonide deve essere utilizzata alla dose efficace più bassa necessaria per il mantenimento di un adeguato controllo dell'asma. **Allattamento** La budesonide viene escreta nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche non sono attesi effetti sul lattante. Non è noto se il formoterolo passi nel latte materno umano. Nei ratti, piccole quantità di formoterolo sono state riscontrate nel latte materno. La somministrazione di una terapia con una combinazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato in donne in allattamento deve essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre è maggiore di ogni possibile rischio per il bambino. **Fertilità** Non sono disponibili dati sulla fertilità. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** DuoResp Spiromax non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati Riassunto del profilo di sicurezza** Poiché DuoResp Spiromax contiene sia budesonide sia formoterolo, può verificarsi lo stesso quadro di reazioni avverse riportato per queste sostanze. Non sono stati osservati aumenti nell'incidenza di reazioni avverse in seguito alla somministrazione concomitante dei due composti. Le reazioni avverse più comuni sono reazioni avverse farmacologicamente prevedibili della terapia con $ß_2$-adrenocettori agonisti, come tremore e palpitazioni. Tali reazioni tendono a essere di grado lieve e solitamente scompaiono entro pochi giorni di trattamento. In una sperimentazione clinica di 3 anni con budesonide per la BPCO, si sono verificate ecchimosi e polmonite con una frequenza rispettivamente del 10% e del 6%, rispetto al 4% e al 3% del gruppo placebo (rispettivamente $p<0,001$ e $p<0,01$). DuoResp Spiromax non è indicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni (vedere paragrafo 4.2). **Tabella delle reazioni avverse** Le reazioni avverse associate a budesonide o formoterolo sono riportate di seguito ed elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza | Reazione avversa |
|---|---|---|
| Infezioni e infestazioni | Comune | Infezioni da candida del tratto orofaringeo |
| Disturbi del sistema immunitario | Raro | Reazioni di ipersensibilità immediate e ritardate,<br>es. esantema, orticaria, prurito, dermatite, angioedema e reazione anafilattica |
| Patologie endocrine | Molto raro | Sindrome di Cushing, soppressione surrenale, ritardi nella crescita, riduzione della densità minerale ossea |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Raro | Ipopotassiemia |
| | Molto raro | Iperglicemia |
| Disturbi psichiatrici | Non comune | Aggressività, iperattività psicomotoria, ansia, disturbi del sonno |
| | Molto raro | Depressione, modificazioni comportamentali (prevalentemente nei bambini) |

| | | |
|---|---|---|
| Patologie del sistema nervoso | Comune | Cefalea, tremore |
| | Non comune | Capogiri |
| | Molto raro | Disturbi del gusto |
| Patologie dell'occhio | Molto raro | Cataratta e glaucoma |
| Patologie cardiache | Comune | Palpitazioni |
| | Non comune | Tachicardia |
| | Raro | Aritmie cardiache, es. fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare, extrasistoli |
| | Molto raro | Angina pectoris. Prolungamento dell'intervallo QTc |
| Patologie vascolari | Molto raro | Variazione della pressione arteriosa |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Comune | Lieve irritazione alla gola, tosse, raucedine |
| | Raro | Broncospasmo |
| | Molto raro | Broncospasmo paradosso |
| Patologie gastrointestinali | Non comune | Nausea |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Non comune | Ecchimosi |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Non comune | Crampi muscolari |

**Descrizione di reazioni avverse selezionate** L'infezione da candida nel tratto orofaringeo è dovuta al deposito dei principi attivi. Consigliando al paziente di sciacquarsi la bocca con acqua dopo ogni dose si ridurrà al minimo tale rischio. L'infezione da candida nel tratto orofaringeo solitamente risponde al trattamento topico con antimicotici senza la necessità di sospendere i corticosteroidi per via inalatoria. La possibilità di broncospasmo paradosso è molto rara - interessa 1 persona su 10.000 - con un aumento immediato del sibilo e dell'affanno. Il broncospasmo paradosso risponde ai broncodilatatori per via inalatoria a rapida azione e deve essere trattato immediatamente. DuoResp Spiromax deve essere immediatamente interrotto, il paziente deve essere valutato e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.4). Effetti sistemici dei corticosteroidi per via inalatoria si possono verificare soprattutto a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile che con i corticosteroidi per via orale. I possibili effetti sistemici includono sindrome di Cushing, caratteristiche cushingoidi, soppressione surrenale, ritardi della crescita nei bambini e negli adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. Può inoltre verificarsi una maggiore suscettibilità alle infezioni e una compromissione della capacità di adattarsi allo stress. Gli effetti probabilmente dipendono da dose, tempo di esposizione, esposizione concomitante e precedente a steroidi e sensibilità individuale. Il trattamento con $ß_2$-adrenocettori agonisti può determinare un aumento dei livelli ematici di insulina, acidi grassi liberi, glicerolo e corpi chetonici. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. **4.9 Sovradosaggio** Un sovradosaggio di formoterolo produrrebbe effetti tipici dei $ß_2$-adrenocettori agonisti: tremore, cefalea, palpitazioni. Sono stati riportati casi isolati di sintomi di tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito. Può essere indicato il trattamento sintomatico e di supporto. Una dose da 90 microgrammi somministrata nell'arco di tre ore in pazienti con ostruzione bronchiale acuta non ha destato preoccupazioni circa la sicurezza. Non si prevede che un sovradosaggio acuto di budesonide, anche a dosi eccessive, possa essere un problema clinico. L'uso cronico a dosi eccessive può dar luogo a effetti sistemici dovuti ai glucocorticoidi, come ipercorticismo e soppressione surrenale.Qualora si renda necessaria una sospensione della terapia con DuoResp Spiromax a causa di un sovradosaggio del formoterolo, un componente del medicinale, si deve prendere in considerazione una adeguata terapia con un corticosteroide per via inalatoria. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: adrenergici ed altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie.Codice ATC: R03AK07 **Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici** DuoResp Spiromax contiene formoterolo e budesonide, che presentano un meccanismo d'azione diverso e mostrano effetti additivi in termini di riduzione delle riacutizzazioni dell'asma. Le proprietà specifiche di budesonide e formoterolo consentono di utilizzarne l'associazione come terapia di mantenimento e sollievo o come trattamento di mantenimento per l'asma. I meccanismi di azione delle due sostanze rispettivamente sono descritti di seguito. **Budesonide** Budesonide è un glucocorticoide che, quando inalato, esercita un'azione antinfiammatoria dose-dipendente sulle vie respiratorie, con conseguente riduzione dei sintomi e diminuzione delle riacutizzazioni dell'asma. La budesonide per via inalatoria comporta meno reazioni avverse gravi rispetto ai corticosteroidi per via sistemica. L'esatto meccanismo responsabile dell'effetto antinfiammatorio dei glucocorticoidi non è noto. **Formoterolo** Formoterolo è un $ß_2$-adrenocettore agonista che, quando inalato, induce un rapido e prolungato rilassamento della muscolatura bronchiale liscia nei pazienti con ostruzione reversibile delle vie aeree. L'effetto broncodilatatore è dose-dipendente e si manifesta entro 1-3 minuti. La durata dell'effetto è di almeno 12 ore dopo una singola dose. **Efficacia e sicurezza clinica *Asma* *Terapia di mantenimento con budesonide/formoterolo*** Studi clinici condotti su soggetti adulti hanno dimostrato che l'aggiunta di formoterolo a budesonide migliora i sintomi dell'asma e la funzione polmonare, oltre a ridurre le riacutizzazioni. In due studi di 12 settimane, l'effetto di budesonide/formoterolo sulla funzione polmonare è risultato uguale a quello della libera combinazione di budesonide e formoterolo e ha superato quello della sola budesonide. Tutti i bracci di trattamento prevedevano l'utilizzo al bisogno di un $ß_2$-adrenocettore agonista a rapida azione. Non sono emersi segni di attenuazione dell'effetto antiasmatico nel corso del tempo. Sono stati effettuati due studi pediatrici di 12 settimane, nei quali 265 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni sono stati trattati con una dose di mantenimento di budesonide/formoterolo (2 inalazioni da 80 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione due volte al giorno) e un $ß_2$-adrenorecettore agonista a breve durata d'azione al bisogno. In entrambi gli studi, la funzione polmonare è risultata migliorata e il trattamento ben tollerato rispetto alla dose corrispondente di sola budesonide. ***Terapia di mantenimento e sollievo con budesonide/formoterolo per l'asma*** Un totale di 12.076 pazienti asmatici sono stati inclusi in 5 studi clinici condotti in doppio cieco (4447 sono stati randomizzati per la terapia di mantenimento e sollievo con budesonide/formoterolo) per 6 o 12 mesi. I pazienti dovevano essere sintomatici nonostante l'uso di glucocorticoidi per via inalatoria. La terapia di mantenimento e sollievo con budesonide/formoterolo ha prodotto riduzioni statisticamente significative e clinicamente importanti delle riacutizzazioni gravi per tutti i casi confrontati nei 5 studi. In particolare un confronto con budesonide/formoterolo a una dose di mantenimento più alta con terbutalina per il sollievo dei sintomi (studio 735) e budesonide/formoterolo alla stessa dose di mantenimento con formoterolo o terbutalina per il sollievo dei sintomi (studio 734) (vedere tabella seguente). Nello Studio 735, funzione polmonare, controllo dei sintomi e utilizzo del medicinale di sollievo sono risultati simili in tutti i gruppi di trattamento. Nello Studio 734, i sintomi e l'uso del medicinale di sollievo sono apparsi ridotti e la funzione polmonare migliorata, rispetto a entrambi i trattamenti di confronto. Nei 5 studi combinati, i pazienti che hanno ricevuto la terapia di mantenimento e sollievo con budesonide/formoterolo non hanno fatto ricorso a inalazioni di sollievo in media nel 57% dei giorni di trattamento. Non sono emersi segni di sviluppo di tolleranza nel corso del tempo.

**Panoramica delle riacutizzazioni gravi negli studi clinici**

| **Numero dello studio, durata** | **Gruppi di trattamento** | **N** | **Riacutizzazioni gravi[a]** | |
|---|---|---|---|---|
| | | | **Eventi** | **Eventi/paziente-anno** |
| **Studio 735 6 mesi** | **Budesonide/formoterolo fumarato diidrato** 160/4,5 µg BD + al bisogno | **1103** | **125** | **0,23[b]** |
| | **Budesonide/formoterolo fumarato diidrato** 320/9 µg BD + terbutalina 0,4 mg al bisogno | 1099 | 173 | 0,32 |
| | Salmeterolo/fluticasone 2 x 25/125 µg BD + terbutalina 0,4 mg al bisogno | 1119 | 208 | 0,38 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Studio 734 12 mesi** | **Budesonide/formoterolo fumarato diidrato** 160/4,5 µg BD + al bisogno | 1107 | 194 | 0,19[b] |
| | **Budesonide/formoterolo fumarato diidrato** 160/4,5 µg BD + formoterolo 4,5 mg al bisogno | 1137 | 296 | 0,29 |
| | **Budesonide/formoterolo fumarato diidrato** 160/4,5 µg BD + terbutalina 0,4 mg al bisogno | 1138 | 377 | 0,37 |

[a] *Trattamento in regime di ospedalizzazione/pronto soccorso o trattamento con steroidi per via orale*
[b] *La riduzione del tasso di riacutizzazioni è statisticamente significativa (valore P<0,01) per entrambi i confronti*

In altri 2 studi su pazienti che si sono rivolti al medico per sintomi acuti dell'asma, budesonide/formoterolo hanno fornito un sollievo rapido ed efficace della broncocostrizione, simile a salbutamolo e formoterolo. **Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)** In due studi di 12 mesi si è valutato l'effetto sulla funzione polmonare e il tasso di riacutizzazioni (definito come cicli di steroidi per via orale e/o cicli di antibiotici e/o ospedalizzazioni) nei pazienti con BPCO grave. La $FEV_1$ mediana all'inclusione nelle sperimentazioni era pari al 36% del valore normale previsto. Il numero medio di riacutizzazioni per anno (come definito sopra) è risultato significativamente ridotto con budesonide/formoterolo rispetto al trattamento con formoterolo da solo o placebo (tasso medio 1,4 rispetto all'1,8-1,9 nel gruppo placebo/formoterolo). Il numero medio di giorni di trattamento con corticosteroidi orali/paziente durante i 12 mesi è apparso leggermente ridotto nel gruppo con budesonide/formoterolo (7-8 giorni/paziente/anno rispetto a 11-12 e 9-12 giorni, rispettivamente nei gruppi placebo e formoterolo). Per quanto concerne le variazioni nei parametri della funzione polmonare, come $FEV_1$, la combinazione budesonide/formoterolo non è risultata superiore al trattamento con formoterolo da solo. **Picco di flusso inspiratorio mediante il dispositivo Spiromax** Per valutare il picco di flusso inspiratorio (Peak Inspiratory Flow Rate, PIFR) e altri parametri di inalazione correlati, è stato effettuato uno studio con placebo, randomizzato e in aperto, su bambini e adolescenti con asma (età 6-17 anni), adulti con asma (età 18-45 anni), adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (età >50 anni) e volontari sani (età 18-45 anni), attraverso il confronto tra l'inalazione con il dispositivo Spiromax (contenente placebo) e l'inalazione con un inalatore a polvere secca multidose reperibile in commercio (contenente placebo). In questi gruppi di soggetti è stato valutato anche l'impatto del potenziamento della formazione nella tecnica di inalazione mediante inalatore a polvere secca sulla velocità e sul volume di inalazione. I dati dello studio indicano che, a prescindere dall'età e dalla gravità della patologia sottostante, i bambini, gli adolescenti e gli adulti con asma nonché i pazienti con BPCO erano in grado di generare un flusso inspiratorio sufficiente attraverso il dispositivo Spiromax simile a quello generato attraverso il dispositivo di inalazione a polvere secca multidose reperibile in commercio. Il PIFR medio generato dai pazienti con asma o BPCO era superiore ai 60 l/min, un tasso di flusso con il quale entrambi i dispositivi studiati sono noti per erogare ai polmoni quantità paragonabili di farmaco. Pochissimi pazienti hanno avuto valori PIFR inferiori a 40 l/min; nei casi in cui i PIFR sono risultati inferiori a 40 l/min non è stato evidenziato alcun raggruppamento per età o gravità della malattia. **5.2 Proprietà farmacocinetiche Assorbimento** La combinazione a dose fissa di budesonide e formoterolo e i corrispondenti monoprodotti hanno dimostrato di essere bioequivalenti per quanto riguarda l'esposizione sistemica rispettivamente di budesonide e formoterolo. Nonostante ciò, un leggero aumento della soppressione del cortisolo è stato osservato dopo la somministrazione della combinazione a dose fissa rispetto ai singoli prodotti. La differenza è considerata priva di impatto sulla sicurezza clinica. Non vi è alcuna evidenza di interazioni farmacocinetiche tra budesonide e formoterolo. I parametri farmacocinetici per le rispettive sostanze sono risultati comparabili dopo la somministrazione di budesonide e formoterolo singolarmente o in combinazione a dose fissa. Per la budesonide, la AUC è risultata leggermente più elevata, la velocità di assorbimento più rapida e la concentrazione plasmatica massima più alta dopo la somministrazione della combinazione fissa. Per il formoterolo, la concentrazione plasmatica massima è risultata simile dopo la somministrazione della combinazione fissa. Budesonide per via inalatoria viene assorbita rapidamente e la concentrazione plasmatica massima viene raggiunta entro 30 minuti dall'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media di budesonide dopo l'inalazione tramite l'inalatore a polvere variava dal 32% al 44% della dose erogata. La biodisponibilità sistemica è pari a circa il 49% della dose erogata. Nei bambini di 6-16 anni di età, la deposizione polmonare rientra nel medesimo intervallo di valori degli adulti a parità di dose somministrata. Le concentrazioni plasmatiche derivanti non sono state determinate. Formoterolo per via inalatoria viene assorbito rapidamente e la concentrazione plasmatica massima viene raggiunta entro 10 minuti dall'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media del formoterolo dopo l'inalazione tramite l'inalatore a polvere variava dal 28% al 49% della dose erogata. La biodisponibilità sistemica è pari a circa il 61% della dose erogata. **Distribuzione** Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 50% per il formoterolo e del 90% per la budesonide. Il volume di distribuzione è di circa 4 l/kg per il formoterolo e 3 l/kg per la budesonide. Il formoterolo è inattivato tramite reazioni di coniugazione (si formano metaboliti O-demetilati e deformilati, per lo più rilevati come coniugati inattivi). Budesonide subisce un notevole livello (circa il 90%) di biotrasformazione in metaboliti a bassa attività glucocorticoide al primo passaggio epatico. L'attività glucocorticoide dei metaboliti principali, 6-beta-idrossi-budesonide e 16-alfa-idrossi-prednisolone, è inferiore all'1% rispetto a quella di budesonide. Non esistono indicazioni di interazioni metaboliche o reazioni da sostituzione tra formoterolo e budesonide. **Eliminazione** La maggior parte di una dose di formoterolo viene trasformata tramite il metabolismo epatico seguito da eliminazione renale. Dopo l'inalazione, dall'8% al 13% della dose erogata di formoterolo viene escreta non metabolizzata nelle urine. Formoterolo ha un elevato livello di clearance sistemica (circa 1,4 l/min) e l'emivita terminale è in media di 17 ore. Budesonide viene eliminata per via metabolica principalmente catalizzata dall'enzima CYP3A4. I metaboliti della budesonide vengono eliminati nelle urine come tali o in forma coniugata. Nelle urine sono stati riscontrati solo livelli trascurabili di budesonide immodificata. Budesonide ha un'elevata eliminazione sistemica (circa 1,2 l/min) e l'emivita di eliminazione plasmatica dopo somministrazione EV è in media di 4 ore. **Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche** La farmacocinetica di budesonide o formoterolo nei bambini e nei pazienti con insufficienza renale non è nota. L'esposizione di budesonide e formoterolo può risultare aumentata nei pazienti con epatopatia. **Profilo farmacocinetico di DuoResp Spiromax** In studi farmacocinetici con e senza blocco con carbone, DuoResp Spiromax è stato valutato attraverso un confronto con un prodotto di combinazione per via inalatoria a dose fissa autorizzato alternativo contenente gli stessi principi attivi (budesonide e formoterolo), dimostrandone l'equivalenza in termini sia di esposizione sistemica (sicurezza) sia di deposizione polmonare (efficacia). **5.3 Dati preclinici di sicurezza** La tossicità osservata negli studi condotti su animali con budesonide e formoterolo somministrati in combinazione o separatamente si è dimostrata sotto forma di effetti associati ad attività farmacologica esagerata. Negli studi di riproduzione su animali, i corticosteroidi come budesonide hanno dimostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, tali risultati sperimentali nell'animale non sembrano rilevanti nell'uomo alle dosi raccomandate. Gli studi di riproduzione su animali con formoterolo hanno dimostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica e perdite degli impianti embrionali, così come sono state osservate, ad una esposizione molto più elevata rispetto a quella osservata durante l'uso clinico, una riduzione della sopravvivenza post-natale e del peso alla nascita. Tuttavia, tali risultati sperimentali nell'animale non sembrano rilevanti nell'uomo. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Lattosio monoidrato. **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 2 anni. Dopo l'apertura dell'involucro di alluminio: 6 mesi. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Non conservare a temperatura superiore ai 25°C Tenere chiuso il cappuccio protettivo dopo la rimozione dell'involucro di alluminio. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** L'inalatore è bianco, con un cappuccio protettivo semitrasparente di colore bordeaux ed è costituito da acrilonitrile butadiene stirene (ABS), polietilene tereftalato (PT) e polipropilene (PP). Ogni inalatore contiene 120 dosi ed è avvolto in un involucro di alluminio. Confezioni multiple contenenti 1, 2 o 3 inalatori. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Teva Pharma B.V. - Computerweg 10, 3542 DR Utrecht - Paesi Bassi **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** EU/1/14/920/001 - EU/1/14/920/002 - EU/1/14/920/003 **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Data della prima autorizzazione: 28 Aprile 2014. Data del rinnovo più recente: **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** Luglio 2014. Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu Classe A - RR - Prezzo al pubblico 2015: € 49,31

# Riassunto delle caratteristiche del prodotto

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE DuoResp Spiromax 320 microgrammi/9 microgrammi polvere per inalazione 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni dose erogata (dose che fuoriesce dal boccaglio di Spiromax) contiene 320 microgrammi di budesonide e 9 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato. Ciò equivale a una dose preimpostata di 400 microgrammi di budesonide e 12 microgrammi di formoterolo fumarato diidrato. Eccipienti con effetti noti: ogni dose contiene circa 10 milligrammi di lattosio (monoidrato). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Polvere per inalazione. Polvere bianca. Inalatore bianco con un cappuccio protettivo semitrasparente di colore bordeaux. **4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche** DuoResp Spiromax è indicato esclusivamente negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni. ***Asma*** DuoResp Spiromax è indicato per il regolare trattamento dell'asma quando è appropriato l'uso di un'associazione (corticosteroide per via inalatoria e $ß_2$-adrenocettori agonisti a lunga durata d'azione): • in pazienti non adeguatamente controllati con corticosteroidi per via inalatoria e con $ß_2$-adrenocettori agonisti a breve durata d'azione usati "al bisogno" o • in pazienti già adeguatamente controllati sia con corticosteroidi per via inalatoria sia con $ß_2$-adrenocettori agonisti a lunga durata d'azione. **Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)** Trattamento sintomatico di pazienti con BPCO grave ($FEV_1$ < 50% del normale) e anamnesi di ripetute riacutizzazioni, con sintomi significativi nonostante la terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** DuoResp Spiromax è indicato esclusivamente negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni. DuoResp Spiromax non è indicato per l'uso nei bambini di età pari o inferiore ai 12 anni o negli adolescenti dai 13 ai 17 anni di età. **Posologia *Asma*** DuoResp Spiromax non è destinato alla gestione iniziale dell'asma. DuoResp Spiromax non è indicato per il trattamento del paziente adulto che presenta solo asma lieve non adeguatamente controllata con un corticosteroide per via inalatoria e $ß_2$-adrenocettori agonisti a rapida azione "al bisogno". Il dosaggio di DuoResp Spiromax è individuale e deve essere adattato in relazione alla gravità della malattia. Ciò deve essere tenuto in considerazione non solo quando si inizia un trattamento con combinazioni di medicinali, ma anche quando la dose di mantenimento viene modificata. Se un singolo paziente necessita di una combinazione di dosi diversa da quelle disponibili nell'inalatore combinato, si devono prescrivere dosi appropriate di $ß_2$-adrenocettori agonisti e/o corticosteroidi con inalatori separati. Una volta raggiunto il controllo dei sintomi dell'asma, si potrà prendere in considerazione una riduzione graduale della dose di DuoResp Spiromax. I pazienti devono essere rivalutati regolarmente dal medico prescrittore/personale sanitario in modo che la dose di DuoResp Spiromax rimanga ottimale. La dose deve essere ridotta gradualmente al livello di dose più basso che consente di mantenere un efficace controllo dei sintomi. Se è appropriato effettuare una riduzione graduale a un dosaggio inferiore a quello disponibile per DuoResp Spiromax, è necessario passare a un'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato alternativa contenente una dose inferiore del corticosteroide per via inalatoria. Quando il controllo dei sintomi viene mantenuto nel lungo periodo con la dose più bassa raccomandata, come fase successiva si potrebbe provare il solo cortico-

steroide per via inalatoria. Nella pratica corrente, quando viene raggiunto il controllo dei sintomi con il regime posologico di due dosi al giorno con un prodotto con dosaggio inferiore, la riduzione graduale alla dose efficace più bassa potrebbe includere un dosaggio di una volta al giorno, nel caso in cui, nell'opinione del medico, sia richiesto un broncodilatatore a lunga durata d'azione per il mantenimento del controllo piuttosto che per il trattamento con solamente un corticosteroide inalatorio. Ai pazienti deve essere consigliato di tenere sempre a disposizione l'inalatore broncodilatatore di sollievo a rapida azione da utilizzare "al bisogno". ***Dosi raccomandate:*** Adulti (di età pari o superiore ai 18 anni): 1 inalazione due volte al giorno. Alcuni pazienti potrebbero richiedere fino a un massimo di 2 inalazioni due volte al giorno. Un ricorso crescente a un altro broncodilatatore a rapida azione indica un peggioramento della condizione di base e richiede una rivalutazione della terapia per l'asma. DuoResp Spiromax 320 microgrammi/9,0 microgrammi deve essere utilizzato esclusivamente come terapia di mantenimento. La dose inferiore di DuoResp Spiromax è disponibile per il regime terapeutico di mantenimento e sollievo. ***Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) Dosi raccomandate:*** Adulti (di età pari o superiore ai 18 anni): 1 inalazione due volte al giorno. ***Popolazioni speciali: Anziani (≥65 anni di età)*** Non vi sono requisiti particolari per quanto riguarda il dosaggio nei pazienti anziani. ***Pazienti con compromissione renale o epatica*** Non vi sono dati disponibili sull'uso di una combinazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato in pazienti con compromissione epatica o renale. Poiché budesonide e formoterolo sono eliminati principalmente tramite metabolismo epatico, nei pazienti con grave cirrosi epatica ci si può attendere una maggiore esposizione. ***Popolazione pediatrica*** La sicurezza e l'efficacia di DuoResp Spiromax nei bambini di età pari o inferiore ai 12 anni e negli adolescenti dai 13 ai 17 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Non è raccomandato l'uso di questo medicinale nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni. **Modo di somministrazione Uso inalatorio** L'inalatore Spiromax è azionato dalla respirazione e dal flusso inspiratorio, il che significa che i principi attivi vengono erogati nelle vie respiratorie quando il paziente inala attraverso il boccaglio. È stato dimostrato che i pazienti moderatamente e gravemente asmatici sono in grado di generare un flusso inspiratorio sufficiente affinché Spiromax eroghi la dose terapeutica (vedere paragrafo 5.1). Per ottenere un trattamento efficace, DuoResp Spiromax deve essere utilizzato correttamente. Per questa ragione, i pazienti devono essere invitati a leggere attentamente il foglio illustrativo e a seguire le istruzioni per l'uso descritte in dettaglio al suo interno. L'uso di DuoResp Spiromax segue tre semplici passaggi, di seguito illustrate: aprire, respirare e chiudere. **Aprire:** tenere lo Spiromax con il cappuccio protettivo in basso e aprire il cappuccio piegandolo verso il basso finché non risulta completamente aperto e si avverte un clic. **Respirare:** posizionare il boccaglio tra i denti chiudendolo fra le labbra; non mordere il boccaglio dell'inalatore. Respirare vigorosamente e profondamente attraverso il boccaglio. Rimuovere lo Spiromax dalla bocca e trattenere il respiro per 10 secondi o finché possibile per il paziente. **Chiudere:** espirare delicatamente e richiudere il cappuccio protettivo. È anche importante consigliare ai pazienti di non agitare l'inalatore prima dell'uso, non espirare attraverso lo Spiromax e non ostruire le prese d'aria quando si stanno preparando alla fase del "Respirare". Si deve inoltre consigliare ai pazienti di sciacquarsi la bocca con acqua dopo l'inalazione (vedere paragrafo 4.4). Il paziente potrebbe avvertire un certo sapore dovuto all'eccipiente lattosio quando utilizza DuoResp Spiromax. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego Informazioni generali** Si raccomanda una diminuzione graduale della dose quando si pone fine al trattamento, che non deve essere interrotto bruscamente. Se i pazienti rilevano inefficacia del trattamento o eccedono la dose massima raccomandata di DuoResp Spiromax, si deve richiedere un parere medico (vedere paragrafo 4.2). Un improvviso e progressivo peggioramento nel controllo dell'asma o della BPCO rappresenta un potenziale pericolo di vita e il paziente deve sottoporsi a una valutazione medica d'urgenza. In tale situazione, si deve considerare la necessità di aumentare la terapia con corticosteroidi, per esempio con un ciclo di corticosteroidi per via orale o un trattamento antibiotico in caso di infezione. Ai pazienti si deve consigliare di tenere sempre a disposizione l'inalatore da utilizzare al bisogno, che si tratti di DuoResp Spiromax (per i pazienti asmatici che utilizzano DuoResp Spiromax come terapia di mantenimento e sollievo) o un altro broncodilatatore a rapida azione (per i pazienti asmatici che utilizzano DuoResp Spiromax solo come terapia di mantenimento). Si deve ricordare ai pazienti di assumere la dose di mantenimento di DuoResp Spiromax secondo la prescrizione medica, anche in assenza di sintomi. L'uso profilattico di DuoResp Spiromax, per esempio prima dell'esercizio fisico, non è stato studiato. Le inalazioni al bisogno di DuoResp Spiromax devono essere effettuate in risposta ai sintomi, ma non sono destinate al regolare uso profilattico, per esempio prima dell'esercizio fisico. A questo fine, si deve prendere in considerazione un altro broncodilatatore a rapida azione. **Sintomi dell'asma** I pazienti devono essere regolarmente riesaminati dal medico prescrittore/personale sanitario in modo che la dose di DuoResp Spiromax resti ottimale. La dose deve essere ridotta gradualmente al livello di dose più basso che consente di mantenere un efficace controllo dei sintomi. Una volta raggiunto il controllo dei sintomi dell'asma, si potrà prendere in considerazione una riduzione graduale della dose di DuoResp Spiromax. Se è appropriato effettuare una riduzione graduale a un dosaggio inferiore a quello disponibile per DuoResp Spiromax, è necessario passare a un'associazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato alternativa contenente una dose inferiore del corticosteroide per via inalatoria. È importante esaminare regolarmente i pazienti durante la riduzione graduale della dose. I pazienti non devono iniziare il trattamento con DuoResp Spiromax durante una riacutizzazione o qualora presentino un peggioramento significativo o deterioramento acuto dell'asma. Durante il trattamento con DuoResp Spiromax possono verificarsi gravi reazioni avverse e riacutizzazioni correlate all'asma. Ai pazienti deve essere richiesto di proseguire il trattamento, ma di consultare un medico se i sintomi dell'asma rimangono incontrollati o peggiorano dopo l'inizio del trattamento con DuoResp Spiromax. Dopo la somministrazione si può osservare broncospasmo paradosso, con un aumento immediato di sibilo e affanno. Se il paziente manifesta broncospasmo paradosso, DuoResp Spiromax deve essere immediatamente interrotto, il paziente deve essere valutato e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa. Il broncospasmo paradosso risponde all'inalazione di broncodilatatori a rapida azione e deve essere trattato immediatamente (vedere paragrafo 4.8). **Effetti sistemici** Effetti sistemici possono verificarsi con qualsiasi corticosteroide per via inalatoria, soprattutto a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile con il trattamento per via inalatoria che con i corticosteroidi per via orale. I possibili effetti sistemici comprendono sindrome di Cushing, caratteristiche cushingoidi, ritardi della crescita nei bambini e negli adolescenti, soppressione surrenale, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma e, più raramente, una gamma di effetti psicologici e comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansia, depressione o aggressività (in particolare nei bambini) (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di controllare periodicamente la statura dei bambini in trattamento prolungato con corticosteroidi per via inalatoria. Se la crescita risulta rallentata, la terapia deve essere rivalutata al fine di ridurre la dose di corticosteroide inalatorio fino alla dose più bassa alla quale si ha un effettivo controllo dell'asma, se possibile. I benefici della terapia con corticosteroidi e i possibili rischi di soppressione della crescita devono essere attentamente ponderati. Inoltre, si deve prendere in considerazione l'eventualità di rinviare il paziente a uno specialista in pneumologia pediatrica. Dati limitati provenienti da studi a lungo termine suggeriscono che la maggior parte dei bambini e degli adolescenti trattati con budesonide per via inalatoria, raggiunge un'adeguata statura da adulto. Tuttavia è stata osservata una piccola riduzione iniziale, ma transitoria, nell'accrescimento (circa 1 cm). Ciò si verifica in genere entro il primo anno di trattamento. **Effetti sulla densità ossea** Si devono prendere in considerazione i potenziali effetti sulla densità ossea, in particolare nei pazienti trattati a dosi elevate per periodi prolungati e con coesistenti fattori di rischio per l'osteoporosi. Studi a lungo termine con budesonide per via inalatoria nei bambini a dosi giornaliere medie da 400 microgrammi (dose preimpostata) o negli adulti a dosi giornaliere da 800 microgrammi (dose preimpostata) non hanno mostrato effetti significativi sulla densità minerale ossea. Non sono disponibili informazioni sull'effetto di una combinazione a dose fissa di budesonide/formoterolo fumarato diidrato a dosi più elevate. **Funzione surrenale** Se sussistono ragioni per supporre una compromissione della funzione surrenale causata da una precedente terapia sistemica con steroidi, si deve prestare attenzione quando si avviano i pazienti a una terapia di associazione a dose fissa di budesonide/formoterolo fumarato. I benefici della terapia con budesonide per via inalatoria dovrebbero di norma ridurre al minimo la necessità di steroidi orali, ma nei pazienti che provengono da una terapia con steroidi orali può permanere il rischio di compromissione della riserva surrenale per un periodo di tempo considerevole. La guarigione potrebbe richiedere una notevole quantità di tempo in seguito alla sospensione della terapia con steroidi orali e per questo nei pazienti steroido-dipendenti avviati a budesonide per via inalatoria può permanere il rischio di compromissione della funzione surrenale per un periodo di tempo considerevole. In tali circostanze si deve effettuare il regolare monitoraggio della funzione dell'asse ipotalamico-pituitario-corticosurrenale (hypotalamic pituitary adrenalcortical, HPA). **Corticosteroidi ad alte dosi** Il trattamento prolungato con dosi elevate di corticosteroidi per via inalatoria, soprattutto a dosi superiori a quelle raccomandate, può determinare anche una soppressione surrenale clinicamente significativa. In periodi di stress, come infezioni gravi o interventi chirurgici di elezione, deve quindi essere presa in considerazione una copertura addizionale con corticosteroidi sistemici. Una rapida riduzione della dose di steroidi può indurre una crisi surrenale acuta. I sintomi e i segni che si potrebbero osservare in una crisi surrenale acuta possono essere alquanto vaghi, ma possono includere anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, cefalea, nausea, vomito, ridotto livello di coscienza, convulsioni, ipotensione e ipoglicemia. Il trattamento con steroidi sistemici aggiuntivi o budesonide per via inalatoria non deve essere interrotto bruscamente. **Passaggio dalla terapia orale** Durante il passaggio da una terapia orale a una terapia combinata a dose fissa con budesonide/formoterolo fumarato, si osserverà un'azione sistemica degli steroidi generalmente inferiore, che potrà dar luogo all'insorgenza di sintomi allergici o artritici quali rinite, eczema e dolore muscolare e articolare. In queste condizioni si deve iniziare un trattamento specifico. Si deve sospettare un effetto generale insufficiente dei glucocorticoidi qualora, in rari casi, dovessero verificarsi sintomi quali stanchezza, cefalea, nausea e vomito. In questi casi è talvolta necessario un aumento temporaneo della dose dei glucocorticoidi orali. **Infezioni del cavo orale** Per ridurre al minimo il rischio di infezione da candida nel tratto orofaringeo, si deve istruire il paziente a sciacquarsi la bocca con acqua dopo l'inalazione della dose. In caso di mughetto, il paziente deve sciacquarsi la bocca con acqua anche dopo le inalazioni effettuate al bisogno. **Interazioni con altri medicinali** Il trattamento concomitante con itraconazolo, ritonavir o altri potenti inibitori del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra le somministrazioni dei medicinali che interagiscono tra loro deve essere il più lungo possibile. La combinazione di budesonide/formoterolo fumarato a dose fissa non è raccomandata nei pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A4. **Precauzioni con malattie speciali** Una combinazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato deve essere somministrata con cautela nei pazienti con tireotossicosi, feocromocitoma, diabete mellito, ipopotassiemia non trattata, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, stenosi subvalvolare aortica idiopatica, ipertensione grave, aneurisma o altri gravi disturbi cardiovascolari quali cardiopatia ischemica, tachiaritmia o insufficienza cardiaca grave. Deve essere osservata cautela nel trattamento di pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc. Il formoterolo stesso può indurre un prolungamento dell'intervallo QTc. La necessità e la dose di corticosteroidi per via inalatoria devono essere rivalutate nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, e infezioni micotiche e virali delle vie aeree. Nei pazienti diabetici devono essere presi in considerazione controlli supplementari della glicemia. **$\beta_2$-adrenocettori agonisti** Dosi elevate di $\beta_2$-adrenocettori agonisti possono determinare un'ipopotassiemia potenzialmente grave. L'effetto di un trattamento concomitante con $\beta_2$-adrenocettori agonisti e medicinali che possono causare ipopotassiemia o potenziare un effetto ipopotassiemico, per esempio derivati xantinici, steroidi e diuretici, può sommarsi a un possibile effetto ipopotassiemico del $\beta_2$-adrenocettore agonista. Il trattamento con $\beta_2$-adrenocettori agonisti può determinare un aumento dei livelli ematici di insulina, acidi grassi liberi, glicerolo e corpi chetonici. Si raccomanda particolare cautela nell'asma instabile che necessita di un uso variabile di broncodilatatori per l'uso al bisogno, nell'asma acuta grave, in quanto il rischio associato può essere aumentato dall'ipossia, e in altre condizioni in cui la probabilità di ipopotassiemia è maggiore. Si raccomanda in tali circostanze di monitorare i livelli di potassio sierico. **Eccipienti** Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. L'eccipiente lattosio contiene piccole quantità di proteine del latte che possono causare reazioni allergiche. **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione Interazioni farmacocinetiche** È probabile che potenti inibitori del CYP3A4 (p.es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone e inibitori dell'HIV-proteasi) aumentino notevolmente i livelli plasmatici di budesonide e l'uso concomitante deve essere evitato. Se ciò non fosse possibile, l'intervallo di tempo tra la somministrazione dell'inibitore e quella di budesonide deve essere il più lungo possibile (vedere paragrafo 4.4). Il ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, 200 mg una volta al giorno, ha aumentato in media di sei volte i livelli plasmatici di budesonide somministrata in concomitanza per via orale (dose singola da 3 mg). Se somministrato 12 ore dopo budesonide, la concentrazione di ketoconazolo

è risultata aumentata in media solo di tre volte, il che dimostra che la separazione dei tempi di somministrazione può ridurre l'aumento dei livelli plasmatici. Dati limitati riguardo a questa interazione relativi a budesonide per via inalatoria a dosi elevate indicano che può verificarsi un notevole aumento dei livelli plasmatici (in media di quattro volte) se itraconazolo, 200 mg una volta al giorno, viene somministrato in concomitanza con budesonide per via inalatoria (dose singola da 1000 microgrammi). **Interazioni farmacodinamiche** I beta-bloccanti adrenergici possono indebolire o inibire l'effetto del formoterolo. Pertanto, una terapia con una combinazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato non deve essere somministrata contemporaneamente ai beta-bloccanti adrenergici (inclusi i colliri) salvo in casi di necessità.Il trattamento concomitante con chinidina, disopiramide, procainamide, fenotiazine, antistaminici (terfenadina), inibitori delle monoamino ossidasi e antidepressivi triciclici può prolungare l'intervallo QTc e aumentare il rischio di aritmie ventricolari. Inoltre, L-Dopa, L-tiroxina, ossitocina e l'alcool possono indebolire la tolleranza cardiaca nei confronti dei $ß_2$-simpaticomimetici. Il trattamento concomitante con inibitori delle monoamino ossidasi, compresi medicinali con proprietà simili come furazolidone e procarbazina, può scatenare reazioni ipertensive. Sussiste un rischio elevato di aritmie in pazienti sottoposti contemporaneamente ad anestesia con idrocarburi alogenati. L'uso concomitante di altri medicinali beta-adrenergici e anticolinergici può avere un potenziale effetto broncodilatatorio additivo. L' ipopotassiemia può accrescere la tendenza alle aritmie nei pazienti trattati con glicosidi digitalici. Non sono state osservate interazioni di budesonide e formoterolo con altri medicinali utilizzati nel trattamento dell'asma. **Popolazione pediatrica** Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento Gravidanza** Per una terapia con una combinazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato o il trattamento concomitante con formoterolo e budesonide non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Dati di uno studio sullo sviluppo embrio-fetale nel ratto non hanno evidenziato prove di ulteriori effetti dovuti all'associazione. Non sono disponibili dati adeguati sull'uso del formoterolo nelle donne in gravidanza. In studi su animali, il formoterolo ha causato reazioni avverse in relazione alla riproduzione a livelli di esposizione sistemica molto elevati (vedere paragrafo 5.3). Dati su circa 2000 gravidanze esposte indicano che non vi è alcun aumento del rischio di teratogenicità associato all'uso di budesonide per via inalatoria. In studi su animali, è stato dimostrato che i glucocorticoidi inducono malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Ciò non sembra rilevante per l'uomo se somministrato alle dosi raccomandate. Studi su animali hanno inoltre rilevato la correlazione fra un eccesso di glucocorticoidi in età prenatale e l'aumento del rischio di crescita intrauterina ritardata, malattia cardiovascolare nell'adulto e modifiche permanenti nella densità dei recettori dei glucocorticoidi nonché nel turnover e nel comportamento dei neurotrasmettitori a esposizioni inferiori all'intervallo di dose teratogenico. Una terapia con una combinazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato deve essere usata in gravidanza solo se i benefici sono superiori ai potenziali rischi. La budesonide deve essere utilizzata alla dose efficace più bassa necessaria per il mantenimento di un adeguato controllo dell'asma. **Allattamento** La budesonide viene escreta nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche non sono attesi effetti sul lattante. Non è noto se il formoterolo passi nel latte materno umano. Nei ratti, piccole quantità di formoterolo sono state riscontrate nel latte materno. La somministrazione di una terapia con una combinazione a dose fissa di budesonide e formoterolo fumarato diidrato in donne in allattamento deve essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre è maggiore di ogni possibile rischio per il bambino. **Fertilità** Non sono disponibili dati sulla fertilità. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** DuoResp Spiromax non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati Riassunto del profilo di sicurezza** Poiché DuoResp Spiromax contiene sia budesonide sia formoterolo, può verificarsi lo stesso quadro di reazioni avverse riportato per queste sostanze. Non sono stati osservati aumenti nell'incidenza di reazioni avverse in seguito alla somministrazione concomitante dei due composti. Le reazioni avverse più comuni sono reazioni avverse farmacologicamente prevedibili della terapia con $ß_2$-adrenocettori agonisti, come tremore e palpitazioni. Tali reazioni tendono a essere di grado lieve e solitamente scompaiono entro pochi giorni di trattamento. In una sperimentazione clinica di 3 anni con budesonide per la BPCO, si sono verificate ecchimosi e polmonite con una frequenza rispettivamente del 10% e del 6%, rispetto al 4% e al 3% del gruppo placebo (rispettivamente $p<0,001$ e $p<0,01$). DuoResp Spiromax non è indicato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni (vedere paragrafo 4.2). **Tabella delle reazioni avverse** Le reazioni avverse associate a budesonide o formoterolo sono riportate di seguito ed elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), rare (≥1/10.000, <1/1.000), molto rare (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza | Reazione avversa |
|---|---|---|
| Infezioni e infestazioni | Comune | Infezioni da candida del tratto orofaringeo |
| Disturbi del sistema immunitario | Raro | Reazioni di ipersensibilità immediate e ritardate, es. esantema, orticaria, prurito, dermatite, angioedema e reazione anafilattica |
| Patologie endocrine | Molto raro | Sindrome di Cushing, soppressione surrenale, ritardi nella crescita, riduzione della densità minerale ossea |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Raro | Ipopotassiemia |
| | Molto raro | Iperglicemia |
| Disturbi psichiatrici | Non comune | Aggressività, iperattività psicomotoria, ansia, disturbi del sonno |
| | Molto raro | Depressione, modificazioni comportamentali (prevalentemente nei bambini) |
| Patologie del sistema nervoso | Comune | Cefalea, tremore |
| | Non comune | Capogiri |
| | Molto raro | Disturbi del gusto |
| Patologie dell'occhio | Molto raro | Cataratta e glaucoma |
| Patologie cardiache | Comune | Palpitazioni |
| | Non comune | Tachicardia |
| | Raro | Aritmie cardiache, es. fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare, extrasistoli |
| | Molto raro | Angina pectoris. Prolungamento dell'intervallo QTc |
| Patologie vascolari | Molto raro | Variazione della pressione arteriosa |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Comune | Lieve irritazione alla gola, tosse, raucedine |
| | Raro | Broncospasmo |
| | Molto raro | Broncospasmo paradosso |
| Patologie gastrointestinali | Non comune | Nausea |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Non comune | Ecchimosi |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Non comune | Crampi muscolari |

**Descrizione di reazioni avverse selezionate** L'infezione da candida nel tratto orofaringeo è dovuta al deposito dei principi attivi. Consigliando al paziente di sciacquarsi la bocca con acqua dopo ogni dose si ridurrà al minimo tale rischio. L'infezione da candida nel tratto orofaringeo solitamente risponde al trattamento topico con antimicotici senza la necessità di sospendere i corticosteroidi per via inalatoria. La possibilità di broncospasmo paradosso è molto rara - interessa 1 persona su 10.000 - con un aumento immediato del sibilo e dell'affanno.

Il broncospasmo paradosso risponde ai broncodilatatori per via inalatoria a rapida azione e deve essere trattato immediatamente. DuoResp Spiromax deve essere immediatamente interrotto, il paziente deve essere valutato e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.4). Effetti sistemici dei corticosteroidi per via inalatoria si possono verificare soprattutto a dosi elevate prescritte per lunghi periodi. La comparsa di questi effetti è molto meno probabile che con i corticosteroidi per via orale. I possibili effetti sistemici includono sindrome di Cushing, caratteristiche cushingoidi, soppressione surrenale, ritardi della crescita nei bambini e negli adolescenti, diminuzione della densità minerale ossea, cataratta e glaucoma. Può inoltre verificarsi una maggiore suscettibilità alle infezioni e una compromissione della capacità di adattarsi allo stress. Gli effetti probabilmente dipendono da dose, tempo di esposizione, esposizione concomitante e precedente a steroidi e sensibilità individuale. Il trattamento con $\beta_2$-adrenocettori agonisti può determinare un aumento dei livelli ematici di insulina, acidi grassi liberi, glicerolo e corpi chetonici. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. **4.9 Sovradosaggio** Un sovradosaggio di formoterolo produrrebbe effetti tipici dei $\beta_2$-adrenocettori agonisti: tremore, cefalea, palpitazioni. Sono stati riportati casi isolati di sintomi di tachicardia, iperglicemia, ipopotassiemia, prolungamento dell'intervallo QTc, aritmia, nausea e vomito. Può essere indicato il trattamento sintomatico e di supporto. Una dose da 90 microgrammi somministrata nell'arco di tre ore in pazienti con ostruzione bronchiale acuta non ha destato preoccupazioni circa la sicurezza. Non si prevede che un sovradosaggio acuto di budesonide, anche a dosi eccessive, possa essere un problema clinico. L'uso cronico a dosi eccessive può dar luogo a effetti sistemici dovuti ai glucocorticoidi, come ipercorticismo e soppressione surrenale. Qualora si renda necessaria una sospensione della terapia con DuoResp Spiromax a causa di un sovradosaggio del formoterolo, un componente del medicinale, si deve prendere in considerazione una adeguata terapia con un corticosteroide per via inalatoria. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: adrenergici ed altri farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie. Codice ATC: R03AK07 **Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici** DuoResp Spiromax contiene formoterolo e budesonide, che presentano un meccanismo d'azione diverso e mostrano effetti additivi in termini di riduzione delle riacutizzazioni dell'asma. I meccanismi d'azione delle due sostanze sono descritti di seguito. ***Budesonide*** Budesonide è un glucocorticoide che, quando inalato, esercita un'azione antinfiammatoria dose-dipendente sulle vie respiratorie, con conseguente riduzione dei sintomi e diminuzione delle riacutizzazioni dell'asma. La budesonide per via inalatoria comporta meno reazioni avverse gravi rispetto ai corticosteroidi per via sistemica. L'esatto meccanismo responsabile dell'effetto antinfiammatorio dei glucocorticoidi non è noto. ***Formoterolo*** Formoterolo è un $\beta_2$-adrenocettore agonista che, quando inalato, induce un rapido e prolungato rilassamento della muscolatura bronchiale liscia nei pazienti con ostruzione reversibile delle vie aeree. L'effetto broncodilatatore è dose-dipendente e si manifesta entro 1-3 minuti. La durata dell'effetto è di almeno 12 ore dopo una singola dose. **Efficacia e sicurezza clinica *Asma Terapia di mantenimento con budesonide/formoterolo*** Studi clinici condotti su soggetti adulti hanno dimostrato che l'aggiunta di formoterolo a budesonide migliora i sintomi dell'asma e la funzione polmonare, oltre a ridurre le riacutizzazioni. In due studi di 12 settimane, l'effetto di budesonide/formoterolo sulla funzione polmonare è risultato uguale a quello della libera combinazione di budesonide e formoterolo e ha superato quello della sola budesonide. Tutti i bracci di trattamento prevedevano l'utilizzo al bisogno di un $\beta_2$-adrenocettore agonista a rapida azione. Non sono emersi segni di attenuazione dell'effetto antiasmatico nel corso del tempo. Sono stati effettuati due studi pediatrici di 12 settimane, nei quali 265 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni sono stati trattati con una dose di mantenimento di budesonide/formoterolo (2 inalazioni da 80 microgrammi/4,5 microgrammi/inalazione due volte al giorno) e un $\beta_2$-adrenorecettore agonista a breve durata d'azione al bisogno. In entrambi gli studi, la funzione polmonare è risultata migliorata e il trattamento ben tollerato rispetto alla dose corrispondente di sola budesonide. ***Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)*** In due studi di 12 mesi si è valutato l'effetto sulla funzione polmonare e il tasso di riacutizzazioni (definito come cicli di steroidi per via orale e/o cicli di antibiotici e/o ospedalizzazioni) nei pazienti con BPCO grave. La $FEV_1$ mediana all'inclusione nelle sperimentazioni era pari al 36% del valore normale previsto. Il numero medio di riacutizzazioni per anno (come definito sopra) è risultato significativamente ridotto con budesonide/formoterolo rispetto al trattamento con formoterolo da solo o placebo (tasso medio 1,4 rispetto all'1,8-1,9 nel gruppo placebo/formoterolo). Il numero medio di giorni di trattamento con corticosteroidi orali/paziente durante i 12 mesi è apparso leggermente ridotto nel gruppo con budesonide/formoterolo (7-8 giorni/paziente/anno rispetto a 11-12 e 9-12 giorni, rispettivamente nei gruppi placebo e formoterolo). Per quanto concerne le variazioni nei parametri della funzione polmonare, come $FEV_1$, la combinazione budesonide/formoterolo non è risultata superiore al trattamento con formoterolo da solo. **Picco di flusso inspiratorio mediante il dispositivo Spiromax** Per valutare il picco di flusso inspiratorio (Peak Inspiratory Flow Rate, PIFR) e altri parametri di inalazione correlati, è stato effettuato uno studio con placebo, randomizzato e in aperto, su bambini e adolescenti con asma (età 6-17 anni), adulti con asma (età 18-45 anni), adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (età >50 anni) e volontari sani (età 18-45 anni), attraverso il confronto tra l'inalazione con il dispositivo Spiromax (contenente placebo) e l'inalazione con un inalatore a polvere secca multidose reperibile in commercio (contenente placebo). In questi gruppi di soggetti è stato valutato anche l'impatto del potenziamento della formazione nella tecnica di inalazione mediante inalatore a polvere secca sulla velocità e sul volume di inalazione. I dati dello studio indicano che, a prescindere dall'età e dalla gravità della patologia sottostante, i bambini, gli adolescenti e gli adulti con asma nonché i pazienti con BPCO erano in grado di generare un flusso inspiratorio sufficiente attraverso il dispositivo Spiromax simile a quello generato attraverso il dispositivo di inalazione a polvere secca multidose reperibile in commercio. Il PIFR medio generato dai pazienti con asma o BPCO era superiore ai 60 l/min, un tasso di flusso con il quale entrambi i dispositivi studiati sono noti per erogare ai polmoni quantità paragonabili di farmaco. Pochissimi pazienti hanno avuto valori PIFR inferiori a 40 l/min; nei casi in cui i PIFR sono risultati inferiori a 40 l/min non è stato evidenziato alcun raggruppamento per età o gravità della malattia. **5.2 Proprietà farmacocinetiche Assorbimento** La combinazione a dose fissa di budesonide e formoterolo e i corrispondenti monoprodotti hanno dimostrato di essere bioequivalenti per quanto riguarda l'esposizione sistemica rispettivamente di budesonide e formoterolo. Nonostante ciò, un leggero aumento della soppressione del cortisolo è stato osservato dopo la somministrazione della combinazione a dose fissa rispetto ai singoli prodotti. La differenza è considerata priva di impatto sulla sicurezza clinica. Non vi è alcuna evidenza di interazioni farmacocinetiche tra budesonide e formoterolo. I parametri farmacocinetici per le rispettive sostanze sono risultati comparabili dopo la somministrazione di budesonide e formoterolo singolarmente o in combinazione a dose fissa. Per budesonide, la AUC era leggermente più elevata, la velocità di assorbimento più rapida e la concentrazione plasmatica massima più alta dopo la somministrazione della combinazione fissa. Per il formoterolo, la concentrazione plasmatica massima è risultata simile dopo la somministrazione della combinazione fissa. Budesonide per via inalatoria viene assorbita rapidamente e la concentrazione plasmatica massima viene raggiunta entro 30 minuti dall'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media di budesonide dopo l'inalazione tramite l'inalatore a polvere variava dal 32% al 44% della dose erogata. La biodisponibilità sistemica è pari a circa il 49% della dose erogata. Nei bambini di 6-16 anni di età, la deposizione polmonare rientra nel medesimo intervallo di valori degli adulti a parità di dose somministrata. Le concentrazioni plasmatiche derivanti non sono state determinate. Formoterolo per via inalatoria viene assorbito rapidamente e la concentrazione plasmatica massima viene raggiunta entro 10 minuti dall'inalazione. Negli studi, la deposizione polmonare media del formoterolo dopo l'inalazione tramite l'inalatore a polvere variava dal 28% al 49% della dose erogata. La biodisponibilità sistemica è pari a circa il 61% della dose erogata. **Distribuzione** Il legame alle proteine plasmatiche è di circa il 50% per il formoterolo e del 90% per la budesonide. Il volume di distribuzione è di circa 4 l/kg per il formoterolo e 3 l/kg per la budesonide. Il formoterolo è inattivato tramite reazioni di coniugazione (si formano metaboliti O-demetilati e deformilati, per lo più rilevati come coniugati inattivi). Budesonide subisce un grado esteso (circa il 90%) di biotrasformazione in metaboliti a bassa attività glucocorticoide al primo passaggio epatico. L'attività glucocorticoide dei metaboliti principali, 6-beta-idrossi-budesonide e 16-alfa-idrossi-prednisolone, è inferiore all'1% rispetto a quella di budesonide. Non esistono indicazioni di interazioni metaboliche o reazioni da sostituzione tra formoterolo e budesonide. **Eliminazione** La maggior parte di una dose di formoterolo viene trasformata tramite il metabolismo epatico seguito da eliminazione renale. Dopo l'inalazione, dall'8% al 13% della dose erogata di formoterolo viene escreta non metabolizzata nelle urine. Formoterolo ha un elevato livello di clearance sistemica (circa 1,4 l/min) e l'emivita terminale è in media di 17 ore. Budesonide viene eliminata per via metabolica principalmente catalizzata dall'enzima CYP3A4. I metaboliti della budesonide vengono eliminati nelle urine come tali o in forma coniugata. Nelle urine sono stati riscontrati solo livelli trascurabili di budesonide immodificata. Budesonide ha un'elevata eliminazione sistemica (circa 1,2 l/min) e l'emivita di eliminazione plasmatica dopo somministrazione EV è in media di 4 ore. **Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche** La farmacocinetica di budesonide o formoterolo nei bambini e nei pazienti con insufficienza renale non è nota. L'esposizione di budesonide e formoterolo può risultare aumentata nei pazienti con epatopatia. **Profilo farmacocinetico di DuoResp Spiromax** In studi farmacocinetici con e senza blocco con carbone, DuoResp Spiromax è stato valutato attraverso un confronto con un prodotto di combinazione per via inalatoria a dose fissa autorizzato alternativo contenente gli stessi principi attivi (budesonide e formoterolo), dimostrandone l'equivalenza in termini sia di esposizione sistemica (sicurezza) sia di deposizione polmonare (efficacia). **5.3 Dati preclinici di sicurezza** La tossicità osservata negli studi condotti su animali con budesonide e formoterolo somministrati in combinazione o separatamente si è dimostrata sotto forma di effetti associati ad attività farmacologica esagerata. Negli studi di riproduzione su animali, i corticosteroidi come budesonide hanno dimostrato di indurre malformazioni (palatoschisi, malformazioni scheletriche). Tuttavia, tali risultati sperimentali nell'animale non sembrano rilevanti nell'uomo alle dosi raccomandate. Gli studi di riproduzione su animali con formoterolo hanno dimostrato una certa riduzione della fertilità nei ratti maschi dopo elevata esposizione sistemica e perdite degli impianti embrionali, così come sono state osservate, ad una esposizione molto più elevata rispetto a quella osservata durante l'uso clinico, una riduzione della sopravvivenza post-natale e del peso alla nascita. Tuttavia, tali risultati sperimentali nell'animale non sembrano rilevanti nell'uomo. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Lattosio monoidrato.
**6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 2 anni. Dopo l'apertura dell'involucro di alluminio: 6 mesi. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Tenere chiuso il cappuccio protettivo dopo la rimozione dell'involucro di alluminio. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** L'inalatore è bianco, con un cappuccio protettivo semitrasparente di colore bordeaux ed è costituito da acrilonitrile butadiene stirene (ABS), polietilene tereftalato (PT) e polipropilene (PP). Ogni inalatore contiene 60 dosi ed è avvolto in un involucro di alluminio. Confezioni multiple contenenti 1, 2 o 3 inalatori. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Teva Pharma B.V. - Computerweg 10, 3542 DR Utrecht - Paesi Bassi. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** EU/1/14/920/004 - EU/1/14/920/005 - EU/1/14/920/006 **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Data della prima autorizzazione: 28 Aprile 2014. Data del rinnovo più recente: **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** Luglio 2014. Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu Classe A - RR - Prezzo al pubblico 2015: € 49,31

Cod. DRS0015 Depositato presso AIFA in data 31/07/2015

# I motivi per iscriversi a CHEST

## *Cosa significa essere un Membro dell'American College of Chest Physicians*

Il lettore di CHEST è molto probabilmente un clinico, un ricercatore o uno specialista in "chest medicine". CHEST infatti offre continue informazioni per la ricerca e la pratica clinica. L'iscrizione all'American College of Chest Physicians (CHEST) garantisce vantaggi e opportunità per lo specialista in "chest medicine".
In questi anni l'American College of Chest Physicians si è confermata come la fonte mondiale più importante ed autorevole per il trattamento e la prevenzione delle malattie toraciche. I programmi di continuo aggiornamento medico garantiscono ai membri di CHEST un'informazione aggiornata sui progressi della ricerca e della pratica clinica.
Gli oltre 18.000 membri dell'American College of Chest Physicians costituiscono una comunità di specialisti che si confrontano vicendevolmente. I membri stabiliscono rapporti personali e professionali che arricchiscono le loro conoscenze e che contribuiscono ad un progressivo miglioramento della pratica clinica.

**AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS**

## *Un Membro dell'American College of Chest Physicians, può:*

- ricevere CHEST, il giornale più letto nel mondo dai broncopneumologi*;
- partecipare al continuo aggiornamento medico attraverso corsi e incontri organizzati da CHEST, utilizzare programmi educazionali e consultare il sito www.chestnet.org;
- ottenere importanti agevolazioni per meeting di aggiornamento, corsi di self-assessment e tutte le iniziative editoriali di CHEST;
- partecipare a gruppi di specialisti interessati in broncopneumologia, chirurgia cardiotoracica, "sleep medicine", rianimazione e terapia intensiva, "home care", ecc;
- leggere il proprio nome nella "Directory" e nei "Referral Guides" dei Membri di CHEST disponibili su supporto cartaceo e on-line.

www.chestnet.org

**Quattro modi per ottenere più informazioni su come iscriversi**

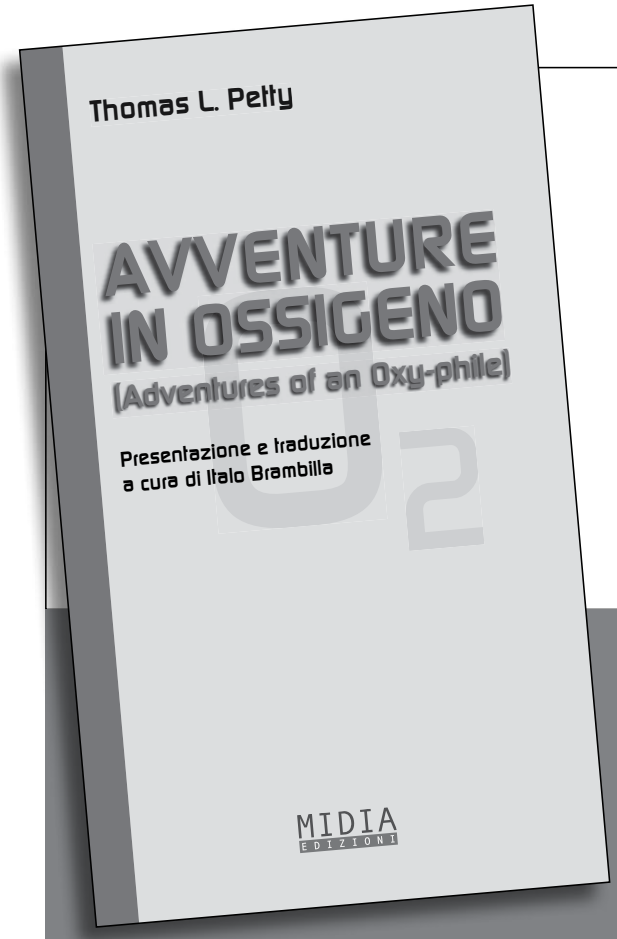
**TELEFONO**
**090 2212003**

**MAIL**
Segreteria Nazionale American College of Chest Physicians
Dott. Stefano Picciolo
Clinica Malattie Respiratorie
Policlinico Universitario "G. Martino"
Via Consolare Valeria, 1
98125 Messina

**FAX**
**090 8967896**

**E-MAIL**
**info@chest.it**

Si prega di includere nome, indirizzo, città e provincia, oltre al numero di telefono o fax insieme alla corrispondenza. Inoltre si prega di indicare la categoria di iscrizione desiderata e inizialmente non inviare denaro.


Thomas L. Petty
AVVENTURE IN OSSIGENO
(Adventures of an Oxy-phile)
Presentazione e traduzione a cura di Italo Brambilla
MIDIA EDIZIONI

# Direttamente a casa tua

Acquista online sul sito www.midiaonline.it

**Midia Edizioni, 2006**
124 pagine
€ 13,00

## Disponibile nelle migliori librerie scientifiche

**Midia srl - Tel. 040 3720456 - Fax 040 3721012**
**midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it**

GUGLIELMO MEREGALLI – GRAZIA MESSINESI
VENTILAZIONE NON INVASIVA
Manuale per infermieri
Con la collaborazione di
Chetti Zulian, Letizia Colombo, Rossella Ratti, Walter Casali
MIDIA EDIZIONI

# Direttamente a casa tua

Acquista online sul sito www.midiaonline.it
**Midia Edizioni,**
**2010**
64 pagine € 24,00

## Disponibile nelle migliori librerie scientifiche

**Midia srl - Tel. 040 3720456 - Fax 040 3721012**
**midia@midiaonline.it - www.midiaonline.it**

# VUOI AVERE COPIE DI RESPIRO DA OFFRIRE AI TUOI PAZIENTI?

**CHIEDILE AI PARTNER**

**oppure**
acquista online
sul sito
www.midiaonline.it

**oppure**
telefona
al numero
040 3720456

www.respironews.it

# I TASCABILI DI CHEST

MIDIA EDIZIONI

Tel. +39 040 3720456
midia@midiaonline.it
www.midiaonline.it


## INDICE DEGLI INSERZIONISTI
## LUGLIO-SETTEMBRE 2015


American College of Chest Physicians
- Come iscriversi a CHEST . . . . . A-40
- CHEST 2015, Montreal . . . . . A-5
- CHEST 2016, Shangai . . . . . III copertina
- *CHEST* Membership . . . . . A-12 - A-13
- *CHEST* Podcasts . . . . . A-15

AstraZeneca
- Eklira®Genuair® . . . . II copertina - A-1 - A-2 - A-3 - A-4

Flaem Nuova
- Flaem ProLine® . . . . . A-18

International Conference on Respiratory Pathophysiology, Sleep and Breathing
- 15-17 giugno 2016, Roma . . . . . A-10

Linde Medicale
- Istituzionale . . . . . A-11

Menarini
- Revinty® Ellipta® . . . . . A-20 - A-21 - A-22 - A-23 - A-24 A-25 - A-26 - A-27 - A-28 - A-29 - A-30 - A-31 - A-32

MIDIA Edizioni
- Avventure in ossigeno . . . . . A-41
- *CHEST* Edition ITALY . . . . . A-16
- I tascabili di CHEST . . . . . A-42
- Il test da sforzo cardiopolmonare . . . . . A-11
- L'editoria delle malattie respiratorie . . . . . A-10
- Manuale per la presa in carico domiciliare del paziente con patologia neuromuscolare che utilizza la ventilazione meccanica non invasiva . . . A-14
- Karger . . . . . A-17
- Respiro . . . . . A-42
- Tabaccologia . . . . . A-14
- Ventilazione non invasiva . . . . . A-41

ResMed
- Astral™ . . . . . A-8

TEVA
- DuoResp®Spiromax® . . . . . IV copertina - A-33 - A-34 A-35 - A-36 - A-37 - A-38 - A-39

CHEST™ World Congress 2016

世界胸科大会 CHINA
Shanghai • April 15-17

# Save the Dates for CHEST World Congress 2016

## SHANGHAI, CHINA • APRIL 15-17

Don't miss CHEST World Congress 2016, organized with support of the Chinese Thoracic Society. CHEST World Congress connects clinicians from around the world specializing in pulmonary, critical care, and sleep medicine to offer:

- Relevant, innovative, and diverse education opportunities similar to the CHEST Annual Meeting in North America
- Original research and guideline recommendations from the journal *CHEST*
- Networking and social opportunities to connect you with influential international professionals from your field

Participate in a variety of educational experiences ranging from hands-on simulation training and keynote addresses to presentations by leading health-care experts and reports on the latest research in chest medicine.

Offered with the support of:

> Watch for Details **chestnet.org**

Respiratory

# Intuitivo![1]

Cod. DRS0015 Dep. AIFA in data 31/07/2015 Consegnato unitamente a RCP

## Intuitivo per design[1]

- Pronto sollevando semplicemente il coperchio[1]
- Preciso conteggio delle dosi[1]
- Indicato per asma e BPCO[2]

DuoResp® Spiromax®

budesonide/formoterolo

**1. Plusa T, Bijos P.** Features of an ideal inhaler in testing e new inhaler device. *International review of allergology & clinical immunology in family medicine 2015; 1(XXI): 21-24.*
**2. DuoResp Spiromax®.** Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.